

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 603**

51 Int. Cl.:

C07F 9/40

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2016 PCT/EP2016/072786**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17055193**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2016 E 16777612 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3356376**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de fosfinatos**

30 Prioridad:

29.09.2015 EP 15187469

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

20.04.2020

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

RESSEL, HANS-JOACHIM

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 754 603 T3

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

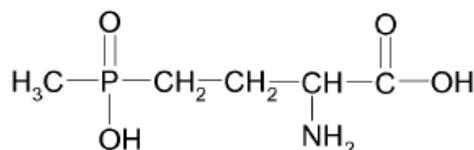
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de fosfinatos

5 La presente invención se refiere de manera primaria a un procedimiento para la preparación de fosfinatos (mono-ésteres de ácido fosfonoso) de la fórmula (I) definida a continuación y a su uso para la preparación de sustancias biológicamente activas que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico, preferentemente para la preparación de aminoácidos que contienen fósforo.

Los fosfinatos (mono-ésteres de ácido fosfonoso), tal como por ejemplo alquifosfinatos (mono-ésteres de ácido alquifosfonoso) son productos intermedios valiosos en distintos campos técnicos, en particular para la preparación de sustancias biológicamente activas que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico.

10 Por ejemplo describe el documento US 4.168.963 diversos compuestos de acción herbicida que contienen fósforo, de los cuales en particular fosfinitricina (ácido 2-amino-4-[hidroxi(metil)fosfinoil]-butanoico; denominación abreviada ("common name"): glufosinato, a continuación glufosinato) o bien sus sales han alcanzado importancia comercial en el sector de la agroquímica (química agrícola).



15 (Glufosinato)

Los procedimientos para la preparación de productos intermedios para la síntesis de tales compuestos de acción herbicida que contienen fósforo, en particular de glufosinato, se han descrito por ejemplo en los documentos US 4.521.348, US 4.599.207 y US 6.359.162B1.

20 La preparación de fosfinatos de monoalquilo la conoce el experto y puede realizarse según procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo de acuerdo con el documento US 3.914.345, US 4.474.711 o US 5.128.495.

La preparación de fosfinatos de monoalquilo partiendo de determinados compuestos de fósforo y halógeno se ha descrito en los documentos US 4.485.052, GB 1461 376 o bien GB 1 490 835.

La preparación de alquifosfonitos de dialquilo se ha descrito por ejemplo en el documento US 5.166.385.

25 Además se conocen también reacciones de saponificación de determinados alquifosfonitos de dialquilo para dar ácidos alquifosfínicos o sus monoésteres, tal como se describe por ejemplo en Applied Spectroscopy 1968, 22, 95-98, J. Med. Chem. 1988, 31, 204-212, J. of General Chem. of the USSR 1962, 32, 3288-3296, Synthetic Communications 2003, 33, 1665-1674 y J. Organomet. Chem. 1997, 529, 135-142. J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 5937-5940 describe la reacción de transesterificación de determinados alquifosfonitos de dialquilo.

30 Tetrahedron 2014, 70(44), 8280-8285 describe la preparación de fosfinatos mediante esterificación de derivados de ácido fosfínico.

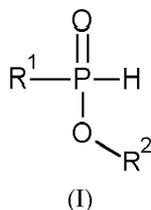
35 Los procedimientos del estado de la técnica para la preparación de alquifosfinatos (mono-ésteres de ácido alquifosfonoso) presentan sin embargo aún inconvenientes, tal como por ejemplo purezas y/o rendimientos insuficientes de alquifosfinatos (mono-ésteres de ácido alquifosfonoso), una proporción demasiado alta de productos de acoplamiento o secundarios, un gasto demasiado alto en la purificación o bien aislamiento de los alquifosfinatos (mono-ésteres de ácido alquifosfonoso) y/o condiciones de reacción demasiado difíciles desde el punto de vista técnico de procedimiento o bien de instalación. Los mono-ésteres C₁-C₃ de ácido alquifosfonoso no pueden usarse preferentemente debido a su baja estabilidad y su potencial de riesgo a escala técnica (industrial). En la síntesis a escala técnica de glufosinato de amonio es por tanto el metilfosfinato de butilo un producto intermedio importante.

40 El objetivo de la presente invención era por tanto encontrar un procedimiento para la preparación de fosfinatos (mono-ésteres de ácido fosfonoso), en particular de alquifosfinatos (mono-ésteres de ácido alquifosfonoso), que proporcionara los fosfinatos (mono-ésteres de ácido fosfonoso) en rendimiento mejorado y/o diera como resultado una proporción más baja de productos de acoplamiento o secundarios, y además permitiera a este respecto preferentemente una conducción de reacción mejorada, por ejemplo en relación a los aspectos relevantes de seguridad, medioambiente y/o calidad, y debido a ello preferentemente también para la realización en escala técnica (industrial).

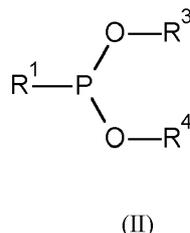
45

El procedimiento de acuerdo con la invención descrito a continuación cumple este objetivo.

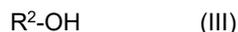
El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de fosfinatos (mono-ésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I)



5 caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



en la que en cada caso se aplica:

10 R^1 significa alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$), haloalquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$), arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), haloarilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), aralquilo ($\text{C}_7 - \text{C}_{10}$), haloaralquilo ($\text{C}_7 - \text{C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_4 - \text{C}_{10}$) o halocicloalquilo ($\text{C}_4 - \text{C}_{10}$),

R^2 significa alquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_{12}$), haloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_{12}$), arilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), haloarilo ($\text{C}_6 - \text{C}_{10}$), aralquilo ($\text{C}_7 - \text{C}_{10}$), haloaralquilo ($\text{C}_7 - \text{C}_{10}$), cicloalquilo ($\text{C}_4 - \text{C}_{10}$) o halocicloalquilo ($\text{C}_4 - \text{C}_{10}$),

R^3 y R^4 significan en cada caso independientemente entre sí metilo o etilo,

15 en presencia de un catalizador ácido y en presencia de agua.

Mediante la reacción del compuesto de fórmula (II) con un alcohol de fórmula (III) con presencia simultánea de una cantidad mínima de agua y en presencia de un catalizador ácido se obtienen los fosfinatos deseados (mono-ésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) con el procedimiento de acuerdo con la invención en rendimiento excelente y en muy alta pureza.

20 En el procedimiento de acuerdo con la invención se realizan in situ hidrólisis parcial y transesterificación de los compuestos de fórmula (II), preferentemente en una reacción en un solo recipiente. En el procedimiento de acuerdo con la invención, en particular en una de las configuraciones designadas como preferentes o bien como especialmente preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención, se obtienen los fosfinatos (mono-ésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) en rendimiento casi cuantitativo y en pureza muy alta. El procedimiento de
25 acuerdo con la invención es muy sencillo (desde el punto de vista técnico de procedimiento) y es adecuado para la realización a escala técnica.

En total se producen en el procedimiento de acuerdo con la invención, también en el procedimiento descrito a continuación para la preparación de glufosinato, menos componentes secundarios indeseados, de modo que estos procedimientos sean más eficaces y ahorren más energía.

30 Los respectivos restos de alquilo de los restos R^1 y R^2 pueden ser en la estructura de carbono en cada caso de cadena lineal o de cadena ramificada (ramificados).

Por ejemplo, la expresión "alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_4$)" es a este respecto el modo de escritura abreviada para un resto alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, es decir comprende los restos metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo o terc-butilo. Los restos alquilo generales con un intervalo indicado más grande de átomos de C, por
35 ejemplo "alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$)" comprenden de manera correspondiente también restos alquilo de cadena lineal o ramificados con un número más grande de átomos de C, es decir también los restos alquilo con 5 y 6 átomos de C.

"Halógeno" se refiere preferentemente al grupo que está constituido por flúor, cloro, bromo y yodo. Haloalquilo, haloarilo, haloaralquilo y halocicloalquilo significan alquilo, arilo, aralquilo o bien cicloalquilo parcial o completamente

- 5 sustituidos mediante átomos de halógeno iguales o distintos, preferentemente del grupo flúor, cloro y bromo, en particular del grupo flúor y cloro. Así comprende haloalquilo por ejemplo monohaloalquilo (= monohalogenoalquilo), dihaloalquilo (= dihalogenoalquilo), trihaloalquilo (= trihalogenoalquilo), o también perhaloalquilo, tal como por ejemplo CF₃, CHF₂, CH₂F, CF₃CF₂, CH₂FCHCl, CCl₃, CHCl₂, CH₂CH₂Cl. Lo correspondiente se aplica para los otros restos sustituidos con halógeno.
- El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere preferentemente a la preparación de fosfinatos (monoésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) en la que en cada caso
- 10 R¹ significa alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₈), haloarilo (C₆-C₈), aralquilo (C₇-C₁₀), haloaralquilo (C₇-C₁₀), cicloalquilo (C₅-C₈) o halocicloalquilo (C₅-C₈),
- y
- R² significa alquilo (C₃-C₈), haloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₈), haloarilo (C₆-C₈), aralquilo (C₇-C₁₀), haloaralquilo (C₇-C₁₀), cicloalquilo (C₅-C₈) o halocicloalquilo (C₅-C₈).
- 15 El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere preferentemente a la preparación de fosfinatos (monoésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) en la que en cada caso
- R¹ significa alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₈), preferentemente metilo o etilo,
- y
- 20 R² significa alquilo (C₃-C₆) o haloalquilo (C₃-C₆), preferentemente alquilo (C₃-C₆), a este respecto a su vez preferentemente alquilo C₄ o alquilo C₅.
- El procedimiento de acuerdo con la invención se refiere en particular a la preparación de determinados alquifosfinatos (monoésteres de ácido alquifosfonoso) de fórmula (I), en la que de manera especialmente preferente en la fórmula (I)
- 25 R¹ significa metilo, y
R² significa alquilo (C₃-C₆), a este respecto a su vez de manera especialmente preferentemente alquilo (C₄-C₅).
- Las siguientes realizaciones y las configuraciones caracterizadas como preferentes o bien especialmente preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención se aplican en particular para la preparación de un compuesto de fórmula (I), en la que R¹ significa metilo y R² significa alquilo (C₃-C₆).
- 30 Un procedimiento de acuerdo con la invención ventajoso está caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende al menos a 0,8 equivalentes molares, preferentemente al menos a 0,9 equivalentes molares, más preferentemente al menos a 0,95 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).
- Un procedimiento de acuerdo con la invención preferente está caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).
- 35 Un procedimiento de acuerdo con la invención especialmente preferente está caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 3 equivalentes molares, de manera muy especialmente preferente a de 1 a 2 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).
- 40 Un procedimiento de acuerdo con la invención preferente está caracterizado porque la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 1 a 25 equivalentes molares, preferentemente a de 2 a 20 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).
- Un procedimiento de acuerdo con la invención especialmente preferente está caracterizado porque la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 3 a 15 equivalentes molares, preferentemente 4 a 12 equivalentes molares, preferentemente 5 a 10 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).
- 45 Un exceso del compuesto (III) preferentemente recuperado puede usarse a continuación sin purificación adicional de nuevo en esta misma reacción.
- 50 En una configuración preferente se usa en el procedimiento de acuerdo con la invención preferentemente en primer lugar una cantidad parcial de la cantidad total de los alcoholes de fórmula (III) usada en total en la reacción. Se mezcla y se hace reaccionar preferentemente en primer lugar una proporción del 20 % al 80 % en peso, preferentemente una proporción del 30 % al 70 % en peso, más preferentemente una proporción del 40 % al 60 % en peso, de la cantidad total de los alcoholes de fórmula (III) usada en total con los compuestos de fórmula (II), agua

- y catalizador ácido, antes de que se añada la cantidad restante de la cantidad total de los alcoholes de fórmula (III) usada en total en la mezcla de reacción producida.
- Un procedimiento de acuerdo con la invención preferente está caracterizado porque el valor de pKs del catalizador ácido en condiciones estándar (273,15 K y 100 kPa) es inferior a 3, preferentemente inferior a 2, y preferentemente inferior a 1.
- Los catalizadores ácidos preferentes en un procedimiento de acuerdo con la invención se seleccionan a este respecto de H₃PO₃, H₂SO₄, HCl, HBr, HClO₄, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.
- Los catalizadores (sólidos) heterogéneos ácidos preferentes en un procedimiento de acuerdo con la invención se seleccionan de intercambiadores iónicos ácidos, polisiloxanos ácidos y zeolitas ácidas.
- Un procedimiento de acuerdo con la invención preferente, por tanto, está caracterizado porque un o el catalizador ácido se selecciona del grupo que está constituido por H₃PO₃, H₂SO₄, HCl, HBr, HClO₄, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, intercambiadores iónicos ácidos, polisiloxanos ácidos y zeolitas ácidas.
- Un procedimiento de acuerdo con la invención especialmente preferente está caracterizado porque el valor de pKs del catalizador ácido en condiciones estándar (273,15 K y 100 kPa) es inferior a 0 (cero), y preferentemente es inferior a -1.
- Los catalizadores ácidos especialmente preferentes se seleccionan a este respecto de H₂SO₄, HCl, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.
- Los catalizadores (sólidos) heterogéneos ácidos especialmente preferentes son aquéllos con grupos ácido sulfónico, es decir grupos -SO₃H.
- La cantidad usada en total (cantidad total) en el procedimiento de acuerdo con la invención del o de los catalizadores ácidos no es decisiva para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, ésta asciende preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 al 5 % en peso, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total (cantidad total) de compuestos de fórmula (II).
- Una ventaja especial o bien una configuración especialmente preferente del procedimiento de acuerdo con la invención está caracterizada porque la reacción se realiza como reacción en un solo recipiente, es decir que se realiza una reacción especialmente preferente de los compuestos (II) y (III) para dar el compuesto (I) de acuerdo con la invención sin aislamiento de productos intermedios.
- El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente de manera que la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 30 a 140 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 40 a 130 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C, y de manera especialmente preferente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110 °C.
- El procedimiento de acuerdo con la invención permite la preparación de los fosfinatos (monoésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) en condiciones de reacción suaves con viabilidad sencilla desde el punto de vista técnico de procedimiento o bien instalación. Debido a ello pueden obtenerse los fosfinatos (monoésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) de manera más sencilla desde el punto de vista técnico de proceso, en mejores rendimientos y en alta pureza.
- La pureza de los productos deseados de fórmula (I) tras la purificación, por ejemplo tras purificación destilativa, se encuentra regularmente en más del 95 %.
- El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado por tanto en particular para la realización a escala técnica (industrial), es decir que preferentemente el procedimiento de acuerdo con la invención se realiza de manera que se usa al menos una cantidad de 100 kg de compuestos de fórmula (II) en el procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente al menos una cantidad de 250 kg de compuestos de fórmula (II), más preferentemente al menos una cantidad de 500 kg de compuestos de fórmula (II).
- Los fosfinatos formados (monoésteres de ácido fosfonoso) de fórmula (I) pueden usarse como sustancias de partida para la síntesis de aminoácidos que contienen fósforo tal como por ejemplo glufosinato y sales de glufosinato.
- Las configuraciones preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I) mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con el alcohol de fórmula (III), están caracterizadas porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 3 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II),
y
la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 2 a 20 equivalentes molares, más preferentemente asciende la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) a de 3 a 15 equivalentes

molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

Las configuraciones más preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I) mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con el alcohol de fórmula (III), están caracterizadas porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 2 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II),

5 y la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 4 a 12 equivalentes molares, más preferentemente asciende la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) a de 5 a 10 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

10 Las configuraciones especialmente preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I) mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con el alcohol de fórmula (III), están caracterizadas porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 3 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II),

15 la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 2 a 20 equivalentes molares, más preferentemente asciende la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) a de 3 a 15 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II),

el o los catalizadores ácidos se seleccionan del grupo que está constituido por H₂SO₄, HCl, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y catalizadores (sólidos) heterogéneos ácidos con grupos ácido sulfónico, es decir grupos -SO₃H,

20 la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 30 a 140 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 40 a 130 °C,

y preferentemente la cantidad usada en total (cantidad total) del o de los catalizadores ácidos asciende a del 0,1 al 10 % en peso, preferentemente a del 0,5 al 5 % en peso, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total (cantidad total) de compuestos de fórmula (II).

25 Las configuraciones en particular preferentes del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (I) mediante reacción de un compuesto de fórmula (II) con el alcohol de fórmula (III), están caracterizadas porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 2 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II),

30 la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 3 a 15 equivalentes molares, más preferentemente asciende la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) a de 4 a 12 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II),

el o los catalizadores ácidos se seleccionan del grupo que está constituido por H₂SO₄, HCl, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y catalizadores (sólidos) heterogéneos ácidos con grupos ácido sulfónico, es decir grupos -SO₃H,

35 la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 60 a 110 °C,

y

la cantidad usada en total (cantidad total) del o de los catalizadores ácidos asciende a del 0,5 al 5 % en peso, con respecto a la cantidad usada en total (cantidad total) de compuestos de fórmula (II).

40 El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse tanto en conducción de proceso discontinua (por ejemplo en modo de procedimiento semi-continuo) como también en conducción de proceso continua (por ejemplo en el recipiente agitador accionado de manera continua).

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente con inertización, preferentemente en una atmósfera de gas protector. Los gases protectores preferentes son a este respecto nitrógeno o bien argón.

45 Es además posible realizar el procedimiento de acuerdo con la invención con sobrepresión o con presión reducida.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse en un diluyente inerte o de manera libre de diluyentes.

Siempre que el procedimiento de acuerdo con la invención se realice en un diluyente inerte, es decir un diluyente estable en condiciones de reacción, se selecciona el diluyente preferentemente del grupo que está constituido por hidrocarburos (a este respecto se prefieren alcanos e hidrocarburos aromáticos), hidrocarburos halogenados (a este respecto se prefieren alcanos halogenados e hidrocarburos aromáticos halogenados), éteres (a este respecto se prefieren éteres cíclicos, alquilalquiléteres y arilalquiléteres), ésteres de ácidos carboxílicos (a este respecto se prefieren ésteres alquilalquílicos y ésteres arilalquílicos) y amidas de ácidos carboxílicos y sus mezclas.

50 Como diluyentes opcionales en el procedimiento de acuerdo con la invención pueden usarse disolventes orgánicos inertes, tal como por ejemplo heptano, tolueno, xileno, etilbenceno, clorobenceno, diclorobenceno, anisol, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), o mezclas de estos disolventes orgánicos.

Los agentes de dilución preferentes son a este respecto heptano, tolueno, xileno, etilbenceno, cumeno, clorobenceno, diclorobenceno, anisol, y sus mezclas.

5 Más preferentemente forma el diluyente con el o los alcoholes producidos a partir de los restos R³ o bien R⁴ del compuesto de fórmula (II) durante el procedimiento de acuerdo con la invención, metanol y/o etanol una mezcla azeotrópica que puede separarse preferentemente de manera destilativa de la mezcla de reacción, es decir puede separarse por destilación. Los diluyentes preferentes con respecto a esto son hidrocarburos aromáticos, a este respecto a su vez preferentemente alquilbencenos tal como tolueno, xileno y/o etilbenceno.

En una configuración preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención sin adición de un diluyente.

10 En el caso de sales de glufosinato en el contexto de la presente invención se trata preferentemente de sales de amonio, sales de fosfonio, sales de sulfonio, sales alcalinas y sales alcalinotérricas de glufosinato.

Se prefieren en particular en el contexto de la presente invención glufosinato, glufosinato sódico o bien glufosinato de amonio.

15 Finalmente se refiere la presente invención también al uso de un compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención, tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de sustancias biológicamente activas, que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico, preferentemente para la preparación de aminoácidos que contienen fósforo, en particular para la preparación de glufosinato o bien de sales de glufosinato, a este respecto en particular de glufosinato, glufosinato sódico o glufosinato de amonio.

20 El procedimiento para la preparación de glufosinato y/o sales de glufosinato puede realizarse de manera similar, tal como por ejemplo en el documento US 4.521.348.

25 Además se refiere la presente invención a un procedimiento para la preparación de sustancias biológicamente activas, que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico, preferentemente para la preparación de aminoácidos que contienen fósforo, en particular para la preparación de glufosinato o bien de sales de glufosinato, a este respecto en particular de glufosinato, glufosinato sódico o glufosinato de amonio, que comprende las siguientes etapas (a) y (b):

(a) preparación de un compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con un procedimiento de acuerdo con la invención, tal como se ha definido anteriormente, preferentemente tal como se ha definido anteriormente de manera preferente o bien de manera especialmente preferente,

30 (b) uso del compuesto de fórmula (I) preparado en la etapa (a) para la preparación de sustancias biológicamente activas, que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico, preferentemente para la preparación de aminoácidos que contienen fósforo, en particular para la preparación de glufosinato o bien de sales de glufosinato, a este respecto en particular de glufosinato, glufosinato de sodio o glufosinato de amonio

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos:

35 Siempre que no se indique lo contrario se refieren todas las indicaciones al peso.

Ejemplo 1: metilfosfinato de 1-butilo (mono-éster n-butílico de ácido metanofosfonoso)

40 Se dispusieron 38,45 g (0,2684 mol) de metilfosfonito de dietilo (pureza del 95 %) y 1,5 g de Amberlyst® 15 (catalizador fuertemente ácido, intercambiador de iones de resina sintética) en 200 ml de tolueno en un matraz agitador bajo atmósfera de argón. Con agitación se añadieron 4,95 g (0,275 mol) de agua así como 50 g (0,675 mol) de 1-butanol. A continuación se agitó durante 30 minutos a 50 °C y entonces se calentó hasta reflujo (inicio aprox. 83 °C).

45 A través de una pieza adicional de destilación con columna Vigreux corta se separaron por destilación a continuación componentes de bajo punto de ebullición (etanol y tolueno). Tras 4 horas se añadieron otra vez 50 g (0,675 mol) de 1-butanol y adicionalmente se separaron por destilación componentes de bajo punto de ebullición. Finalmente se retiró a 140 °C en el fondo/113 °C en la cabeza una mezcla del 37 % de 1-butanol y el 63 % de tolueno (análisis de CG).

Tras el enfriamiento y separación del catalizador ácido quedaban 64,3 g de una mezcla del 55,6 % de metilfosfinato de 1-butilo, del 41,3 % de 1-butanol y del 3,1 % de tolueno (análisis de CG frente a patrón), que corresponde a un rendimiento de 35,75 g (0,263 mol) = 97,9 % de la teoría.

50 A través de una destilación fina fraccionada a vacío se obtuvo metilfosfinato de 1-butilo con una pureza del 98,5 %.
Análisis químico: RMN-³¹P (CDCl₃)
metilfosfinato de 1-butilo 33,9 ppm

metilfosfonito de dietilo 177,8 ppm

Ejemplo 2: metilfosfinato de 1-pentilo (mono-éster n-pentílico de ácido metanofosfonoso)

5 Se mezclaron 20 g (0,145 mol) de metilfosfonito de dietilo (pureza del 99 %) con 2,62 g (0,145 mol) de agua y 64,1 g (0,727 mol) de 1-pentanol y se hicieron reaccionar en presencia de 0,1 g del ácido sulfúrico al 96 % sin disolvente adicional, agitándose al inicio durante 30 minutos a 50 °C, y a continuación sucesivamente durante 3 horas se elevó la temperatura interna hasta finalmente a temperatura de reflujo de 1-pentanol. Durante esto se separó por destilación componentes de bajo punto de ebullición, finalmente sólo 1-pentanol (análisis de CG), que se separó por destilación en gran parte.

De acuerdo con el análisis de CG, la mezcla de reacción resultante contenía ningún aducto.

10 Del producto bruto se obtuvieron tras la destilación fina a vacío 21,8 g (0,139 mol) de metilfosfinato de 1-pentilo (pureza del 96 %), que corresponde a un rendimiento del 95,8 % de la teoría.

Análisis: RMN-³¹P (CDCl₃): metilfosfinato de 1-pentilo 34,11 ppm

Ejemplo 3: fenilfosfinato de 1-butilo (mono-éster n-butílico de ácido fenilfosfonoso)

15 Se mezclaron 5,0 g (24,7 mmol) de fenilfosfonito de dietilo (pureza del 98 %) con argón con 9,72 g (131,17 mmol) de 1-butanol, 0,445 g (24,7 mmol) de agua y 0,3 g de Amberlyst® 15 (catalizador fuertemente ácido, intercambiador de iones de resina sintética) sin diluyente adicional a 20 °C y se calentaron hasta reflujo. A continuación se separaron por destilación componentes de bajo punto de ebullición a través de una pieza adicional de destilación con columna Vigreux corta hasta una temperatura de fondo de 117-120 °C. Después se añadieron otros 8,1 g (109,31 mmol) de 1-butanol y se separaron por destilación adicionalmente componentes de bajo punto de ebullición a una temperatura de fondo de aproximadamente 120 °C. Toda la reacción duró en total aproximadamente 5,5 horas. El desarrollo se siguió por medio de análisis de CG. Al final quedaban 7,95 g de producto bruto (de acuerdo con RMN-¹H al 58,3 %, el resto era 1-butanol). Esto correspondía a un rendimiento del 94,6 % de la teoría.

A través de una destilación fina a vacío pudo obtenerse fenilfosfinato de 1-butilo puro.

25 Análisis: RMN-³¹P (CDCl₃)
fenilfosfinato de 1-butilo 25,1 ppm
fenilfosfonito de dietilo 151,2 ppm

Ejemplo 4: fenilfosfinato de 2-metilpropilo (mono-éster 2-metilpropílico de ácido fenilfosfonoso)

30 De manera análoga al ejemplo 2 anterior se hizo reaccionar fenilfosfonito de dietilo (pureza del 98 %) con agua (1 equivalente molar) e isobutanol (8 equivalentes molares) en presencia de una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado (el 2 % en mol, con respecto a la cantidad usada de fenilfosfonito de dietilo).

Se obtuvo fenilfosfinato de 2-metilpropilo en un rendimiento del 95,0 % de la teoría, que presentaba tras la destilación fina una pureza del 98 %.

Análisis: RMN-³¹P (CDCl₃): fenilfosfinato de 2-metilpropilo 25,4 ppm

Ejemplo 5: fenilfosfinato de 2-metilpropilo (mono-éster 2-metilpropílico de ácido fenilfosfonoso)

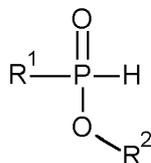
35 De manera análoga al ejemplo 3 De manera análoga al ejemplo (20 equivalentes molares, que se añadieron en dos porciones iguales) en presencia de una cantidad catalítica de ácido metanosulfónico (el 1 % en peso, con respecto a la cantidad usada de fenilfosfonito de dietilo).

Se obtuvo fenilfosfinato de 2-metilpropilo en un rendimiento del 97,0 % de la teoría, que presentaba tras la destilación fina una pureza del 98,5 %.

40 Análisis: RMN-³¹P (CDCl₃): fenilfosfinato de 2-metilpropilo 25,3 ppm

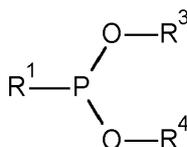
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



(I)

caracterizado porque un compuesto de fórmula (II)



(II)

5

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



en la que en cada caso se aplica:

10 R¹ significa alquilo (C₁-C₁₂), haloalquilo (C₁-C₁₂), arilo (C₆-C₁₀), haloarilo (C₆-C₁₀), aralquilo (C₇-C₁₀), haloaralquilo (C₇-C₁₀), cicloalquilo (C₄-C₁₀) o halocicloalquilo (C₄-C₁₀),
 R² significa alquilo (C₃-C₁₂), haloalquilo (C₃-C₁₂), arilo (C₆-C₁₀), haloarilo (C₆-C₁₀), aralquilo (C₇-C₁₀), haloaralquilo (C₇-C₁₀), cicloalquilo (C₄-C₁₀) o halocicloalquilo (C₄-C₁₀),
 R³ y R⁴ significan en cada caso independientemente entre sí metilo o etilo, en presencia de un catalizador ácido y en presencia de agua.

15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende al menos a 0,8 equivalentes molares, preferentemente al menos a 0,9 equivalentes molares, más preferentemente al menos a 0,95 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

20 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 5 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 3 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la cantidad usada en total de agua asciende a de 1 a 2 equivalentes molares, con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 1 a 25 equivalentes molares, preferentemente a de 2 a 20 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (III) asciende a de 3 a 15 equivalentes molares, preferentemente a de 4 a 12 equivalentes molares, preferentemente a de 5 a 10 equivalentes molares, en cada caso con respecto a la cantidad usada en total de compuestos de fórmula (II).

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el valor de pKs del catalizador ácido en condiciones estándar es inferior a 3, preferentemente inferior a 2.

35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque uno o el catalizador ácido se selecciona del grupo que está constituido por H₃PO₃, H₂SO₄, HCl, HBr, HClO₄, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, intercambiadores iónicos ácidos, polisiloxanos ácidos y zeolitas ácidas.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque la reacción se realiza como reacción en un solo recipiente.
- 5 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de 30 a 140 °C, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 40 a 130 °C, y más preferentemente a una temperatura en el intervalo de 50 a 120 °C.
12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la reacción se realiza en un diluyente inerte o de manera libre de diluyentes.
- 10 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque
R¹ significa alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₈), haloarilo (C₆-C₈), aralquilo (C₇-C₁₀), haloaralquilo (C₇-C₁₀), cicloalquilo (C₅-C₈) o halocicloalquilo (C₅-C₈),
y
R² significa alquilo (C₃-C₈), haloalquilo (C₃-C₈), arilo (C₆-C₈), haloarilo (C₆-C₈), aralquilo (C₇-C₁₀), haloaralquilo (C₇-C₁₀), cicloalquilo (C₅-C₈) o halocicloalquilo (C₅-C₈).
- 15 14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque
R¹ significa alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o arilo (C₆-C₈), preferentemente metilo o etilo,
R² significa alquilo (C₃-C₆) o haloalquilo (C₃-C₆), preferentemente alquilo (C₃-C₆), a este respecto a su vez preferentemente alquilo C₄ o alquilo C₅.
- 20 15. Procedimiento para la preparación de sustancias biológicamente activas, que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico, preferentemente para la preparación de aminoácidos que contienen fósforo, que comprende las siguientes etapas (a) y (b):
- (a) preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1, reivindicación 13 o reivindicación 14 de acuerdo con un procedimiento definido en las reivindicaciones 1 a 14,
- 25 (b) uso del compuesto de fórmula (I) preparado en la etapa (a) para la preparación de sustancias biológicamente activas, que pueden usarse en el sector farmacéutico o bien agroquímico, preferentemente para la preparación de aminoácidos que contienen fósforo.