

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 049**

51 Int. Cl.:

C07F 9/22

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2016 PCT/IB2016/057253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017 WO17093925**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2016 E 16870094 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.02.2022 EP 3383878**

54 Título: **Proceso para el aislamiento de un derivado del ácido (tio)fosfórico**

30 Prioridad:

01.12.2015 EP 15197308

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

31.05.2022

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LANG, TOBIAS;
BAAN, ZOLTAN;
MUEHLHEIMS, PHILIP;
FLAJS, ANTON y
DENECKE, HARTMUT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 913 049 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

Proceso para el aislamiento de un derivado del ácido (tio)fosfórico

5 La presente invención se refiere a un proceso para aislar al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que tiene un punto de ebullición de al menos 70 °C, donde al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) es N-triamida del ácido (n-propil)tiofosfórico (NPPT), de una mezcla de productos (1) que comprende como componente (1a) al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico, como componente (1b) al menos una sal seleccionada de (b1) sales de amonio y (b2) cloruros de metales alcalinos, como componente (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo y
10 opcionalmente como componente (1d) al menos un neutralizador de HCl; donde el proceso comprende al menos los pasos de (a) calentar la mezcla de productos (1) a una temperatura de 40 °C a 60 °C, (b) separar el material sólido de la mezcla de productos calentada (1) para eliminar al menos una sal (1b) y obtener una solución que comprende al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), al menos un disolvente polar (1c) y, opcionalmente, al menos un neutralizador de HCl (1d), (c) provocando la formación de sólidos por cristalización o precipitación del al menos un derivado de ácido
15 (tio)fosfórico (1a) de la solución obtenida y (d) aislando el material sólido separando el material sólido de las aguas madres, lavando y secándolo.

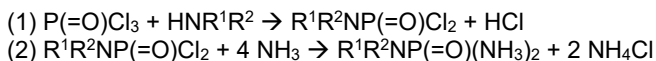
Existe una necesidad creciente a nivel global de inhibidores de la ureasa y de procesos a gran escala convenientes y rentables para prepararlos.

20 Los inhibidores de ureasa se utilizan en combinación con fertilizantes a base de urea para inhibir la hidrólisis de urea por la enzima ureasa, que está presente de forma ubicua en el suelo, evitando así la pérdida de nitrógeno del fertilizante debido a la formación de amoníaco gaseoso (para una revisión general, consultar Kiss, S., Simihăian, M. (2002) Improving Efficiency of Urea Fertilizers by Inhibition of Soil Urease activity, ISBN 1-4020-0493-1, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Países Bajos).

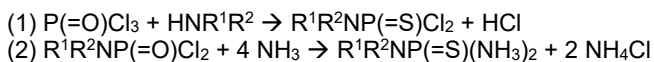
Se sabe que los derivados del ácido (tio)fosfórico, como las triamidas del ácido (tio)fosfórico y las amidas de éster del ácido (tio)fosfórico son inhibidores efectivos de la ureasa para su uso en combinación con fertilizantes a base de urea. Las triamidas del ácido N-hidrocarbiltiofosfórico y las triamidas del ácido N-hidrocarbilmfosfórico para su uso como
30 inhibidores de la ureasa se describen, por ejemplo, en el documento US 4.530.714. Entre los inhibidores de ureasa conocidos más potentes están las triamidas del ácido N-alquiltiofosfórico y las triamidas del ácido N-alquilmfosfórico, que se describen, por ejemplo, en el documento EP 0 119 487. Además, se pueden utilizar ventajosamente mezclas de triamida del ácido N-(n-butil)tiofosfórico (NBPT) y triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT). Tales mezclas se describen en el documento US 2012/218575 A1.

35 Los procesos conocidos para preparar triamidas de ácido N-hidrocarbilm(tio)fosfórico implican un procedimiento de dos pasos, donde un dicloruro de N-hidrocarbilmamino(tio)fosforilo (por ejemplo $R^1R^2NP(=O)Cl_2$ o $R^1R^2NP(=S)Cl_2$) se forma en una primera reacción al hacer reaccionar tricloruro de (tio)fosforilo con una amina, y donde, en una segunda reacción, el dicloruro de N-hidrocarbilmamino(tio)fosforilo se hace reaccionar con amoníaco para producir una suspensión, a partir de la cual el coproducto el cloruro de amonio se elimina por extracción acuosa después de eliminar el amoníaco a presión reducida, o por filtración después de eliminar el amoníaco a presión reducida y disolver el producto (por ejemplo, $R^1R^2NP(=O)(NH_3)_2$ o $R^1R^2NP(=S)(NH_3)_2$) a través un aumento de la temperatura, o mediante la separación de una fase rica en amoníaco y cloruro de amonio de la fase de producto orgánico bajo una presión suficientemente alta para mantener el amoníaco líquido. Las reacciones del procedimiento pueden resumirse como se muestra a continuación.

45 Preparación de triamidas de ácido N-hidrocarbilmfosfórico:



50 Preparación de triamidas de ácido N-hidrocarbiltiofosfórico:

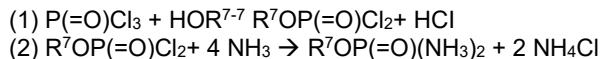


55 R^1 y R^2 se definen a continuación. Un experto en la materia comprenderá que en la segunda reacción también se pueden utilizar aminas distintas del amoníaco. Sin embargo, se prefiere la formación de amidas con amoníaco para la mayoría de las triamidas de ácido (tio)fosfórico, que se utilizan como inhibidores de la ureasa.

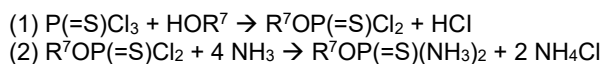
60 Los procesos conocidos para preparar diamidas de éster de ácido O-hidrocarbilm(tio)fosfórico implican un procedimiento de dos pasos, donde un dicloruro de O-hidrocarbilmoxi(tio)fosforilo (por ejemplo, $R^7OP(=O)Cl_2$ o $R^7OP(=S)Cl_2$) se forma en una primera reacción al hacer reaccionar tricloruro de (tio)fosforilo con un alcohol, y donde, en una segunda reacción, el dicloruro de O-hidrocarbilmoxi(tio)fosforilo se hace reaccionar con amoníaco para producir una suspensión, a partir de la cual el coproducto el cloruro de amonio se elimina por extracción acuosa después de eliminar el amoníaco a presión reducida, o por filtración después de eliminar el amoníaco a presión reducida y disolver el producto (por ejemplo, $R^1R^2NP(=O)(NH_3)_2$ o $R^1R^2NP(=S)(NH_3)_2$) aumentando la temperatura, o separando una fase rica en amoníaco y cloruro

de amonio de la fase de producto orgánico bajo una presión lo suficientemente alta como para mantener líquido el amoníaco. Las reacciones del procedimiento pueden resumirse como se muestra a continuación.

Preparación de diamidas de éster de ácido O-hidrocarbifosfórico:



Preparación de diamidas de éster de ácido O-hidrocarbiliofosfórico:



R⁷ se define a continuación. Un experto en la materia comprenderá que en la segunda reacción también se pueden utilizar aminas distintas del amoníaco. Sin embargo, se prefiere la formación de amida con amoníaco para la mayoría de las amidas de éster de ácido (tio)fosfórico, que se usan como inhibidores de la ureasa. Debe entenderse que en lugar de amoníaco también puede usarse en la segunda reacción una amida de metal alcalino, por ejemplo, NaNH₂. Un experto en la materia también entenderá que el procedimiento anterior puede modificarse de modo que se puedan preparar amidas de diéster de ácido (tio)fosfórico (por ejemplo, (R⁷O)₂P(=O)NH₃ o (R⁷O)₂P(=S)NH₃).

La preparación de triamidas de ácido N-hidrocarbilio(tio)fosfórico y ésteramidas de ácido O-hidrocarbilio(tio)fosfórico, respectivamente, que implican las reacciones primera y segunda descritas anteriormente, se describen, por ejemplo, en Goehring, M.; Niedenzu, K.; Chemische Berichte 89, n. 7, págs. 1768-1771 (1956), y en US 4.530.714 A.

La primera reacción normalmente requiere la presencia de un disolvente orgánico y, opcionalmente, un neutralizador de HCl, que es preferiblemente una amina terciaria. Tanto el disolvente orgánico como el neutralizador de HCl opcionalmente presente normalmente tienen que eliminarse más tarde. Sin embargo, preferiblemente no se lleva a cabo un tratamiento después de la primera reacción, sino solo después de la segunda reacción, con el fin de ahorrar costes y tiempo.

También para la segunda reacción se requiere un disolvente orgánico, que puede ser el mismo que en la primera reacción. Por lo general, no se requiere la adición de cantidades adicionales de un neutralizador de HCl, ya que el amoníaco (u otra amina seleccionada como reactivo para la segunda reacción) puede funcionar no solo como reactivo, sino también como neutralizador de HCl, si se aplica en cantidades suficientes. En particular, el amoníaco también puede liberar el neutralizador de HCl utilizado en la primera reacción, de modo que se puede obtener una mezcla de productos que comprende el derivado de ácido (tio)fosfórico deseado, cloruro de amonio (o una sal de cloruro resultante del uso de una amina diferente o un cloruro de metal alcalino resultante del uso de una amida de metal alcalino), el disolvente orgánico y el neutralizador de HCl opcionalmente presente, normalmente en forma de base libre.

Sin embargo, es difícil aislar el producto deseado de esta mezcla de productos, es decir, el derivado del ácido (tio)fosfórico, en particular si se requiere una alta pureza del producto.

Se han sugerido varios procedimientos de elaboración a este respecto en la técnica anterior, los cuales se resumen a continuación. Sin embargo, estos procedimientos de elaboración presentan desventajas, en particular con respecto a la pureza del producto obtenido o el requisito de más de un paso de purificación.

De acuerdo con el documento EP 2 204 372 B1, el cloruro de amonio puede disolverse en agua y separarse de la mezcla de productos, mientras que el disolvente orgánico puede eliminarse de la mezcla resultante mediante destilación. Se describe además que el producto deseado triamida del ácido N-(n-butil)tiofosfórico (NBPT) puede separarse en forma fundida del neutralizador de HCl, ya que se obtienen dos fases después de la eliminación del disolvente, si se utilizan ciertos neutralizadores de HCl. Sin embargo, el producto resultante contiene solo el 76 % en peso de NBPT, por lo que puede ser necesario un paso de purificación adicional.

En el documento US 5,770,771 A1 se describe un proceso donde una fase inorgánica que contiene amoníaco y cloruro de amonio se separa de una fase orgánica que contiene el producto, un disolvente orgánico, amoníaco residual y un neutralizador de HCl. A continuación, se eliminan el amoníaco y partes del disolvente orgánico mediante un primer paso de destilación. A continuación, se puede lograr una purificación adicional utilizando un evaporador de película renovada. A este respecto, en el documento US 5.955.630 se describe que las triamidas del ácido N-hidrocarbilio(tio)fosfórico, como la triamida del ácido N-(n-butil)tiofosfórico (NBPT), pueden aislarse de mezclas con disolventes orgánicos y aminas de ácidos terciarios usando un evaporador de película renovada, que opera a una temperatura en el rango de aproximadamente 60 a 140 °C. Sin embargo, la purificación mediante el uso de un evaporador de película renovada tiene la desventaja de que el producto puede descomponerse parcialmente. En particular, esto puede ocurrir en el caso de derivados del ácido (tio)fosfórico con puntos de fusión bastante altos de al menos 70 °C, preferiblemente al menos 80 °C, más preferiblemente al menos 85 °C, como triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT), ya que luego se requieren temperaturas más altas para la evaporación de la película renovada para garantizar que los derivados del ácido (tio)fosfórico estén presentes en forma de masa fundida porque, de lo contrario, se forman sólidos en la superficie de calentamiento del evaporador de película renovada.

- Por lo tanto, aunque el enfoque general parece consistir en eliminar las sales inorgánicas de la mezcla de productos por separación de fases en un primer paso, y evaporar el solvente y el neutralizador de HCl opcionalmente presente en un segundo paso, tales procedimientos de elaboración tienen la desventaja de que la pureza del producto obtenido es bastante baja, especialmente debido a los subproductos que contienen fósforo que permanecen en el producto de fondo junto con el producto deseado después de la evaporación. En consecuencia, pueden requerirse más pasos de purificación, aunque el procedimiento de elaboración ya comprenda dos pasos.
- Además, surgen problemas en relación con el paso de separación de fases en vista del hecho de que la separación de fases requiere trabajar bajo presión para mantener el líquido de amoníaco para disolver y eliminar las sales de la mezcla del producto, o agregar agua para disolver y eliminar las sales de la mezcla de productos.
- Con respecto a la evaporación del disolvente, surge el problema de que este paso no es adecuado para separar el producto deseado de cualquier subproducto que contenga fósforo. Por lo tanto, debe evitarse la formación de subproductos o se hacen necesarios pasos de purificación adicionales.
- Con respecto a los pasos de purificación adicionales, es desventajoso que requieran el uso de un solvente adicional para la recristalización o que presenten el riesgo de descomposición del producto.
- En consecuencia, existe la necesidad de mejorar los procedimientos de elaboración en relación con la preparación de derivados del ácido (tio)fosfórico, en particular con vistas a derivados del ácido (tio)fosfórico que tengan un punto de fusión de al menos 70 °C, que puede descomponerse fácilmente cuando se purifica mediante evaporación de película renovada como se describe anteriormente. A este respecto, también se desea evitar un paso de separación de fases y evitar numerosos pasos de purificación.
- Un procedimiento de elaboración alternativo con base en la precipitación del producto deseado se describe en los documentos US 8,513,460 B1 y WO 2010/045895 A2, en los que se describe un proceso para recuperar una triamida de ácido N hidrocarbilo (tio)fosfórico de una mezcla de productos que comprende el N-hidrocarbilo triamida de ácido (tio)fosfórico, cloruro de amonio y un disolvente aromático mediante un proceso que comprende calentar la mezcla de productos a una temperatura que asegure la disolución del producto en el disolvente aromático, de modo que el cloruro de amonio sólido pueda eliminarse por filtración y enfriamiento de las aguas madres resultantes para que el producto solidifique y pueda filtrarse.
- Sin embargo, el procedimiento de elaboración no aborda el problema de la presencia de un neutralizador de HCl en la mezcla de productos además del amoníaco y el cloruro de amonio, respectivamente, como neutralizador de HCl, que está presente en la primera reacción del proceso de preparación de la triamida del ácido N-hidrocarbilo (tio)fosfórico, la cual se elimina antes de la segunda reacción con amoníaco, actuando como nucleófilo y neutralizador de HCl al mismo tiempo.
- Además, el procedimiento de elaboración de acuerdo con el documento US 8,513,460 B1 es desventajoso ya que los disolventes aromáticos, como el tolueno, son difíciles de eliminar cuando se secan los cristales. Esto es particularmente problemático en vista del hecho de que la mayoría de las triamidas del ácido N-hidrocarbilo (tio)fosfórico se descomponen a temperaturas elevadas.
- Además, los inventores de la presente invención han descubierto que el procedimiento de tratamiento de acuerdo con el documento US 8.513.460 B1 no funciona para las triamidas del ácido N-hidrocarbilo (tio)fosfórico en general. En particular, se ha encontrado que la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) no es suficientemente soluble en tolueno para realizar el procedimiento de elaboración de acuerdo con el documento US 8.513.460 B1. Por lo tanto, al calentar la mezcla de productos no es posible disolver NPPT en gran medida y, como consecuencia, también se filtra el producto al filtrar el cloruro de amonio, lo que da como resultado pérdidas de rendimiento significativas.
- De acuerdo con el documento EP 2 687 536 A1, la triamida del ácido N-(n-butil)tiofosfórico (NBPT) se puede aislar de una mezcla de productos que comprende NBPT, acetato de etilo y cloruro de amonio filtrando el cloruro de amonio, eliminando el acetato de etilo del compuesto obtenido hasta obtener una solución al 50 % de NBPT, y provocando la cristalización de NBPT mediante la adición de n-hexano.
- Sin embargo, la adición de n-hexano es desventajosa, ya que debe usarse un disolvente adicional en el proceso. Además, el n-hexano es problemático en cuanto a la seguridad ambiental.
- Además, el documento EP 2 687 536 A1 no describe el procesamiento de otras triamidas de ácido N-hidrocarbilo (tio)fosfórico aparte de NBPT, que pueden ser más difíciles de purificar en vista de sus propiedades de solubilidad.
- En los documentos CN 102746333 A y CN 103755739 A, se describen procedimientos de elaboración adicionales basados en la cristalización, donde se usa diclorometano como disolvente. Sin embargo, estos procedimientos de elaboración también se describen exclusivamente para NBPT como triamida del ácido N-hidrocarbilo (tio)fosfórico, pero no para otras triamidas del ácido N-hidrocarbilo (tio)fosfórico, que pueden ser más difíciles de purificar en vista de sus propiedades de

solubilidad.

En el documento CN 101525348 A se describe un procedimiento de elaboración que incluye la adición de agua, separación de fases, destilación y luego cristalización a partir de una mezcla de agua y metanol. El uso de agua y metanol es desventajoso para un proceso industrial, ya que los disolventes son difíciles de eliminar y el metanol es tóxico.

En el documento CN 101412733 A, se describe un método de un solo recipiente para preparar N-hidrocarbilo tiofosforil triamida, donde, en presencia de un agente aglutinante de ácido en un disolvente aprótico orgánico, el tricloruro de fósforo reacciona con una amina primaria de hidrocarbilo para producir el dicloruro de N-hidrocarbilo tiofosforilo intermedio y clorhidrato de agente aglutinante de ácido. El intermediario y el agente aglutinante de ácido continúan reaccionando con el amoníaco para formar el producto N-hidrocarbilo tiofosforil triamida. El tratamiento incluye una filtración de la solución de reacción para separar el cloruro de amonio y luego se concentran las aguas madres para obtener el producto.

En general, se supone que las propiedades de solubilidad de un derivado de ácido (tio)fosfórico dependen al menos en cierta medida del punto de fusión. Por ejemplo, la disolución de derivados del ácido (tio)fosfórico de bajo punto de fusión, como el NBPT, puede mejorarse con el calentamiento a medida que comienzan a fundirse. Por otra parte, alcanzar el punto de fusión de los derivados del ácido (tio)fosfórico de mayor punto de fusión, como la NPPT, puede dar lugar a la descomposición, por lo que no es posible aprovechar este efecto. Por lo tanto, la purificación de derivados de ácido (tio)fosfórico de alto punto de fusión no solo es difícil en relación con la evaporación de película renovada, sino también en relación con los procesos de cristalización.

En vista de lo anterior, era un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que tienen un alto punto de fusión de al menos 70 °C, a partir de mezclas de productos que comprenden el ácido (tio)fosfórico derivado, una sal de cloruro del amoníaco (o la amina diferente) como se usa en la segunda reacción de la preparación del derivado del ácido (tio)fosfórico, el solvente del proceso y, opcionalmente, el neutralizador de HCl como se usa en la primera reacción de la preparación del derivado del ácido (tio)fosfórico.

A este respecto, otro objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que evita un paso de separación de fases, que requiere trabajar bajo presión para mantener el amoníaco líquido para disolver y eliminar las sales de la mezcla de productos, o bien agregar agua para disolver y eliminar las sales de la mezcla de productos.

Además, un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que es adecuado para aislar selectivamente los derivados del ácido (tio)fosfórico deseados, incluso si hay subproductos que contienen fósforo en la mezcla de productos en una cantidad significativa de, por ejemplo, al menos 10 % en moles con base en la cantidad total de compuestos que contienen fósforo.

Además, otro objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que evita la descomposición térmica del producto como se observa a menudo cuando el aislamiento se realiza por evaporación de película renovada.

Además, otro objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que no requiere numerosos pasos de purificación, pero que, sin embargo, proporciona el producto con una pureza de al menos 90 % en peso, preferiblemente a al menos 97 % en peso con base en el peso total del material sólido.

Además, otro objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que también se puede realizar con una mezcla de productos que comprende un neutralizador de HCl, especialmente una amina terciaria.

Además, otro objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, que no requiere la adición de ningún producto químico adicional aparte de los productos químicos que se utilizan en el proceso de preparación de derivados del ácido (tio)fosfórico.

En particular, un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso para aislar triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT), que tiene propiedades de solubilidad significativamente diferentes en comparación con la triamida del ácido N-(n-butil)tiofosfórico. (NBPT), y que también es difícil de purificar en vista de su punto de fusión bastante alto de 91 °C.

Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han encontrado que los objetos anteriores pueden lograrse si el derivado de ácido (tio)fosfórico deseado se aísla de una mezcla de productos, que comprende además del derivado de ácido (tio)fosfórico, la sal a eliminar y el neutralizador de HCl opcionalmente presente, un disolvente polar, que es acetato de etilo, ya que entonces es posible realizar un proceso de aislamiento del derivado de ácido (tio)fosfórico que tiene las siguientes ventajas.

En primer lugar, el proceso no requiere un paso de separación de fases, por lo que en cualquier caso se puede evitar el uso de agua o un paso de separación bajo presión. En su lugar, el proceso hace uso del siguiente hallazgo sorprendente.

Aunque el derivado del ácido (tio)fosfórico como se define en el presente documento, triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT), solo tiene poca solubilidad en disolventes polares como el diclorometano, y también tiene poca solubilidad en disolventes aromáticos como tolueno, incluso a temperaturas más altas en el intervalo de 30 °C a 80 °C, se ha encontrado sorprendentemente que el acetato de etilo tiene excelentes propiedades de disolución en relación con el derivado de ácido (tio)fosfórico NPPT. En particular, se ha descubierto que la NPPT se puede disolver en gran medida en acetato de etilo con un calentamiento moderado, mientras que vuelve a precipitar con el enfriamiento a temperatura ambiente. Entonces, el producto puede aislarse fácilmente de la solución obtenida provocando la formación de sólidos, por ejemplo, evaporando parcialmente el disolvente de la solución o enfriando la solución. En relación con la formación de sólidos del producto deseado, sorprendentemente se ha encontrado que la formación de sólidos ya se puede lograr a temperaturas moderadamente reducidas de, por ejemplo, de -20 °C a 25 °C.

En segundo lugar, el proceso también se puede usar ventajosamente para el aislamiento del producto deseado si los subproductos que contienen fósforo están presentes en la mezcla de productos en una cantidad significativa de, por ejemplo, al menos un 10 % en moles con base en la cantidad total de compuestos que contienen fósforo. Esto se debe al hecho de que el proceso de aislamiento implica la formación de sólidos del producto deseado, en lugar del aislamiento del producto como producto de fondo de un proceso de evaporación como, por ejemplo, en el caso de la evaporación de película renovada, que no es adecuada para separar el derivado de ácido (tio)fosfórico deseado a partir de subproductos que contienen fósforo. Como el proceso de aislamiento de la presente invención es adecuado para separar el derivado de ácido (tio)fosfórico deseado de los subproductos que contienen fósforo, también se puede simplificar la preparación del derivado de ácido (tio)fosfórico deseado. Por ejemplo, la preparación se puede realizar con menos equivalentes de amoníaco, sin necesidad de usar reactores especiales como sugiere el documento WO 2009/121786 A1 o trabajar a temperaturas particularmente bajas como sugiere el documento EP 2 687 536 A1.

En tercer lugar, el proceso de la invención no requiere altas temperaturas, por lo que se puede evitar la descomposición térmica del producto. En particular, se ha descubierto sorprendentemente que el derivado de ácido (tio)fosfórico se puede disolver en el disolvente específico que se usa en el proceso ya a temperaturas moderadas de 40 °C a 60 °C, de modo que el estrés térmico del producto puede mantenerse bajo. Además, el secado del derivado de ácido (tio)fosfórico aislado se puede realizar a temperaturas moderadas, por ejemplo, de 50 °C a 70 °C, ya que el disolvente polar acetato de etilo que se usa en el proceso de la invención tiene puntos de ebullición bastante bajos en comparación, por ejemplo, con tolueno.

En cuarto lugar, el proceso de la invención proporciona el producto deseado con una pureza de al menos el 90 % en peso, preferentemente al menos el 97 % en peso con base en el peso total del material sólido, ya sin un paso de recristalización adicional. Eso significa que, después de un proceso que involucra solo dos pasos de eliminación de material sólido (uno para la eliminación de la sal y otro para el aislamiento del producto) se pueden obtener altas purezas del producto. Por supuesto, la pureza se puede aumentar aún más mediante la recristalización.

En quinto lugar, el proceso de la invención es ventajoso porque también se puede realizar si un neutralizador de HCl tal como una amina terciaria está presente en la mezcla de productos. Esto es contrario a la enseñanza del documento US 8.513.460 B1, donde el proceso de aislamiento se realiza a partir de una mezcla de productos que no comprende un neutralizador de HCl, ya que el neutralizador de HCl ya se elimina antes de que se realice la segunda reacción del proceso de reacción.

En sexto lugar, el proceso de la presente invención es económicamente ventajoso porque aparte de los solventes, que ya están presentes en la mezcla de productos de las reacciones de preparación, no se requieren solventes adicionales para realizar el proceso de aislamiento. Si se pretende mejorar la formación de sólidos del derivado del ácido (tio)fosfórico, no es necesario añadir un producto químico adicional que no se haya utilizado en el proceso de preparación. En su lugar, se puede añadir una cantidad adicional del neutralizador de HCl para reducir la solubilidad del producto deseado.

En séptimo lugar, se ha encontrado que el proceso de aislamiento de la presente invención es ventajoso para aislar triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT). En general, el aislamiento de NPPT siempre es difícil porque tiene un punto de fusión bastante alto de 91 °C, lo que dificulta la purificación por evaporación de película renovada en vista del problema de descomposición del producto. Además, la NPPT tiene propiedades de solubilidad significativamente diferentes en comparación con la triamida del ácido N-(n-butil)tiofosfórico (NBPT), que es uno de los derivados del ácido (tio)fosfórico más destacados en la técnica. En consecuencia, los procesos de aislamiento descritos para NBPT normalmente no se pueden transferir a NPPT. Esto ya se desprende de la solubilidad en disolventes aromáticos. Aunque el NBPT se puede disolver en tolueno como se describe en el documento US 8.513.460 B1, no es posible disolver el NPPT en tolueno o diclorometano en cantidades comparables en las mismas condiciones.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso para aislar al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que tiene un punto de fusión de al menos 70 °C, donde al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) es triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) de una mezcla de productos (1) que comprende como componentes.

(1a) el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico;
 (1b) al menos una sal seleccionada del grupo que consta de
 (b1) sales de amonio de acuerdo con la fórmula general $H_2NR^{16}R^{17}Cl$, donde
 R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 , y
 (b2) cloruros de metales alcalinos;

5 (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo; y
 (1d) opcionalmente al menos un neutralizador de HCl;

donde el proceso comprende al menos los pasos de

10 (a) calentar la mezcla de productos (1) a una temperatura de 40 °C a 60 °C;
 (b) separar el material sólido de la mezcla de productos calentada (1) para eliminar al menos una sal (1b) y obtener una
 solución que comprenda al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), al menos un derivado polar solvente (1c, y
 opcionalmente el al menos un neutralizador de HCl (1d);
 15 (c) provocar la formación de sólidos por cristalización o precipitación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a)
 de la solución obtenida evaporando parcialmente al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriando la solución y
 (d) aislar el material sólido separando el material sólido de las aguas madres, lavarlo y secarlo.

En particular, la presente invención se refiere a un proceso para aislar triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT)
 de una mezcla de productos (1) que comprende como componentes

20 (1a) la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT);
 (1b) al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en

(b1) cloruro de amonio (NH_4Cl);
 25 y

(b2) cloruros de metales alcalinos;

(1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo; y
 30 (1d) opcionalmente al menos un neutralizador de HCl;

donde el proceso comprende al menos los pasos de

(a) calentar la mezcla de productos (1) a una temperatura de 40 °C a 60 °C;
 35 (b) separar el material sólido de la mezcla de productos calentada (1) para eliminar al menos una sal (1b) y obtener una
 solución que comprenda la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) (1a), el al menos un solvente polar (1c) y
 opcionalmente al menos un neutralizador de HCl (1d);
 (c) provocar la formación de sólidos por cristalización o precipitación de la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT)
 40 (1a) de la solución obtenida por evaporación parcial del al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriamiento la
 solución y
 (d) aislar el material sólido separando el material sólido de las aguas madres, lavarlo y secarlo.

Preferiblemente, la mezcla de productos (1) comprende menos del 1 % en peso de agua, con base en el peso total de la
 45 mezcla de productos (1) y no se agrega agua en el proceso como solvente. Normalmente, el contenido de agua en la
 mezcla de productos (1) antes y durante el proceso de la invención es inferior a 1000 ppm, preferiblemente inferior a 100
 ppm.

Además, se prefiere que la NPPT (1a) se aisle de la mezcla de productos (1) mediante el proceso de la presente invención,
 50 donde dicho proceso de aislamiento no implica un paso de separación de fases o un paso de destilación para eliminar el
 disolvente de la mezcla de productos (1). En cambio, de acuerdo con el proceso de aislamiento de la presente invención,
 la NPPT se aísla directamente de la mezcla de productos (1) obtenida por el proceso de preparación de la NPPT sin
 ningún paso de tratamiento intermedio.

El término "al menos uno", como se usa en todo el presente documento anteriormente y a continuación, significa uno o
 55 más, preferiblemente uno o dos, y por lo tanto típicamente se refiere a compuestos individuales o mezclas/combinaciones.

El término "al menos" en relación con el proceso de la invención que comprende al menos los pasos (a), (b), (c) y (d)
 60 aclara que el proceso también puede contener pasos adicionales, por ejemplo, una recristalización adicional paso por
 paso (d).

Otras realizaciones de la presente invención se pueden encontrar en las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos.
 Las realizaciones preferidas del proceso de la presente invención se definen a continuación. Debe entenderse que las
 realizaciones preferidas se prefieren individualmente, así como en combinación entre sí.

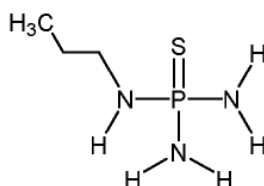
65 A continuación, se describe con mayor detalle la mezcla de productos (1) tal como se utiliza en el proceso de la presente
 invención.

- La mezcla de productos (1) normalmente se obtiene después de que se hayan realizado las dos reacciones de preparación de un derivado de ácido (tio)fosfórico como se describe en detalle anteriormente. En consecuencia, además del producto deseado, el disolvente del proceso está normalmente presente en la mezcla de productos (1). Además, se forman sales durante el proceso de preparación a medida que el HCl se libera y reacciona con cualquier compuesto básico en la mezcla del producto (1). Además, los neutralizadores de HCl, que se utilizan como agentes auxiliares, pueden estar presentes en la mezcla de productos.
- Por lo tanto, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico que es la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT); como componente (1b) al menos una sal seleccionada del grupo que consiste en (b1) sales de amonio de acuerdo con la fórmula general $H_2NR^{16}R^{17}Cl$, donde R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y C_1 - C_4 -alquilo, y (b2) cloruros de metales alcalinos; como componente (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo y opcionalmente como componente (1d) al menos un neutralizador de HCl.
- Preferiblemente, el componente (1a) de la mezcla de productos (1) comprende solo un derivado del ácido (tio)fosfórico, que es la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT). A este respecto, el término "al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico" debe entenderse como "un derivado de ácido (tio)fosfórico" o "un derivado de ácido (tio)fosfórico".
- Debe entenderse que el componente (1b) de la mezcla de productos (1) puede comprender uno o más de uno, por ejemplo, dos o tres, sales, lo que se indica con la expresión "al menos una sal". Así, una sal o una mezcla de sales puede estar presente en la mezcla de productos (1). Sin embargo, se prefiere que el componente (1b) de la mezcla de productos (1) comprenda solo una sal. En consecuencia, en realizaciones preferidas de la invención, el término "al menos una sal" debe entenderse como "una sal".
- Debe entenderse que el componente opcional (1d) de la mezcla de productos (1) puede comprender uno o más de uno, por ejemplo, dos o tres, neutralizadores de HCl, lo que se indica mediante la expresión "al menos un neutralizador de HCl". Por lo tanto, un neutralizador de HCl o una mezcla de neutralizadores de HCl puede estar presente en la mezcla de productos (1). Sin embargo, se prefiere que el componente (1d) de la mezcla de productos (1) comprenda solo un neutralizador de HCl. En consecuencia, en realizaciones preferidas de la invención, el término "al menos un neutralizador de HCl" debe entenderse como "un neutralizador de HCl" o "un neutralizador de HCl".
- Las siguientes definiciones y realizaciones preferidas se aplican con respecto a los componentes mencionados anteriormente de la mezcla de productos (1).
- Los grupos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C_n - C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.
- El término "alquilo", como se usa en la presente, denota en cada caso un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene normalmente de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 3 o 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, hexilo, 2-metilpentilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etilhexilo, isooctilo, nonilo, isononilo, decilo e isodecilo.
- Debe entenderse que, preferiblemente, también los estereoisómeros, tautómeros, N-óxidos y sales de los derivados del ácido (tio)fosfórico están cubiertos por el término "derivado del ácido (tio)fosfórico". Los estereoisómeros están presentes si los compuestos contienen uno o más centros de quiralidad. En este caso, los compuestos estarán presentes en forma de diferentes enantiómeros o diastereómeros, si está presente más de un centro de quiralidad. El término "derivado de ácido (tio)fosfórico" cubre preferiblemente todos los estereoisómeros posibles, es decir, enantiómeros o diastereómeros individuales, así como mezclas de los mismos. Los tautómeros incluyen, por ejemplo, tautómeros de ceto-enol. Se pueden formar N-óxidos en condiciones oxidativas, si están presentes grupos amino terciarios. Se pueden formar sales, por ejemplo, con los grupos amino básicos del derivado del ácido (tio)fosfórico. Los aniones, que proceden de un ácido, con el que puede haber reaccionado el derivado del ácido (tio)fosfórico, son, por ejemplo, cloruro, bromuro, fluoruro, hidrogenosulfato, sulfato, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato, nitrato, bicarbonato, carbonato, hexafluorosilicato, hexafluorofosfato, benzoato y los aniones de ácidos alcanóicos C_1 - C_4 , preferiblemente formiato, acetato, propionato y butirato.
- El derivado del ácido (tio)fosfórico, que es la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) de acuerdo con la invención, en la mezcla de productos (1), tiene un punto de fusión de al menos 70 °C, preferiblemente al menos 75 °C, más preferentemente al menos 80 °C, lo más preferentemente al menos 85 °C. Como ya se ha esbozado anteriormente, este

derivado del ácido (tio)fosfórico normalmente muestra propiedades de disolución que difieren de las de los derivados del ácido (tio)fosfórico de punto de fusión más bajo, como el NBPT. Normalmente, el punto de fusión del derivado de ácido (tio)fosfórico es como máximo 200 °C, preferentemente como máximo 185 °C, más preferentemente como máximo 150 °C, incluso más preferentemente como máximo 120 °C, lo más preferentemente como máximo 100 °C.

En relación con los puntos de fusión que se proporcionan en la presente anteriormente y a continuación, debe entenderse que los puntos de fusión definidos se refieren preferiblemente a los puntos de fusión del derivado del ácido (tio)fosfórico triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) en forma pura, es decir, no contaminado con impurezas en más del 5 % en peso, preferentemente no contaminado con impurezas en más del 2 % en peso, y no en forma de mezcla con otro ácido (tio)fosfórico derivado.

De acuerdo con la presente invención, el al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico es la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico que tiene la siguiente fórmula química:



Como ya se ha señalado anteriormente, la NPPT tiene propiedades de solubilidad significativamente diferentes en comparación con la triamida del ácido N-(n-butyl)tiofosfórico (NBPT) comúnmente descrita. Además, el alto punto de fusión de 91 °C de NPPT puede causar más dificultades a este respecto, ya que el proceso de disolución no puede mejorarse por fusión, cuando se aplican temperaturas moderadas por debajo del punto de fusión de NPPT. Sin embargo, como la NPPT también tiene importancia comercial debido a su uso combinado con la NBPT, el proceso de la presente invención tiene un enfoque particular en el aislamiento de la NPPT.

La sal, que representa el componente (1b) de la mezcla de productos (1), es típicamente una sal de cloruro en vista del hecho de que el HCl se libera en la preparación del derivado del ácido (tio)fosfórico. Como la preparación del derivado del ácido (tio)fosfórico generalmente requiere el uso de un nucleófilo, que es una amina ($\text{HNR}^{16}\text{R}^{17}$) o una amida de metal alcalino ($\text{MNR}^{16}\text{R}^{17}$) o en ciertas situaciones también, por ejemplo, un alcoholato (MOR^{17}), donde R^{16} y R^{17} se seleccionan en cada caso independientemente entre H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y donde M es un metal alcalino (preferiblemente sodio), se forman sales de amonio de acuerdo con la fórmula general $\text{H}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}\text{Cl}$ o cloruros de metales alcalinos como productos secundarios y tienen que eliminarse de la mezcla de productos.

En una realización, la al menos una sal (1b) de la mezcla de productos (1) se selecciona del grupo que consiste en

(b1) sales de amonio de acuerdo con la fórmula general $\text{H}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}\text{Cl}$

donde

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y

(b2) cloruros de metales alcalinos;

En una realización preferida, la al menos una sal (1b) es cloruro de amonio (NH_4Cl) o NaCl .

En una realización particularmente preferida, la al menos una sal (1b) es cloruro de amonio (NH_4Cl). La preferencia con respecto al cloruro de amonio resulta del hecho de que en la segunda reacción de preparación de derivados de ácido (tio)fosfórico se usa preferentemente amoníaco como nucleófilo. El amoníaco se usa preferiblemente en cantidades suficientes para que pueda actuar como reactivo y como neutralizador de HCl, lo que requiere al menos 4 equivalentes de amoníaco. Aún más preferiblemente, el amoníaco se usa en una cantidad que también es suficiente para liberar el neutralizador de HCl protonado de la primera reacción de preparación del derivado de ácido (tio)fosfórico, de modo que se usan al menos 5 equivalentes de amoníaco. En cualquier caso, cuando el amoníaco actúa como base en el proceso de preparación de derivados del ácido (tio)fosfórico, se forma cloruro de amonio, que debe eliminarse de la mezcla del producto.

También se prefiere el uso de amoníaco en relación con la preparación de NPPT, ya que la n-propilamina generalmente se introduce en la primera reacción, mientras que los grupos amino restantes (grupos NH_2) se introducen en la segunda reacción del proceso de preparación usando amoníaco como nucleófilo y neutralizador de HCl, lo que resulta en la formación de cloruro de amonio.

Por lo tanto, se prefiere que la mezcla de productos (1) comprenda como componente (1a) NPPT y como componente (1b) cloruro de amonio o cloruro de sodio.

En una realización preferida, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT y como componente

(1b) cloruro de amonio.

El disolvente polar, que representa el componente (1c) de la mezcla de productos (1) es de particular relevancia para el proceso de la invención. En particular, el hallazgo sorprendente de la presente invención es que el disolvente polar (1c) permite el proceso de aislamiento sencillo como se describe en este documento si se tienen que aislar derivados del ácido (tio)fosfórico, para lo cual los disolventes comúnmente utilizados para NBPT son inadecuados. En particular, se ha encontrado que es posible disolver el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) como se define en la presente en el solvente (1c) ya a temperaturas moderadamente elevadas de 40 a 60 °C, de modo que la al menos una sal (1b) de la mezcla de productos (1) puede eliminarse, por ejemplo, por filtración. Además, entonces es fácilmente posible provocar la formación de sólidos del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) evaporando parcialmente el al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriando la solución. De acuerdo con la presente invención, el al menos un disolvente polar es acetato de etilo.

El disolvente polar preferido mencionado anteriormente también es particularmente preferido como componente (1c) en combinación con mezclas de productos que contienen NPPT como componente (1a). Este solvente permite un rango de temperatura particularmente ventajoso para el aislamiento de NPPT de acuerdo con el proceso de la invención.

Por lo tanto, en una realización de la invención se prefiere que la mezcla de productos (1) comprenda como componente (1a) NPPT y como componente (1c) acetato de etilo.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones para los componentes (1b) y (1c) de la mezcla de productos (1).

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de amonio y como componente (1c) acetato de etilo.

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de sodio y como componente (1c) acetato de etilo.

La mezcla de productos (1) puede comprender además al menos un neutralizador de HCl como componente (1d). Un experto en la materia entiende que el término "neutralizador de HCl" cubre cualquier compuesto que sea adecuado para captar protones, en el presente caso protones que se liberan en la preparación de los derivados del ácido (tio)fosfórico. En otras palabras, un neutralizador de HCl debe entenderse preferiblemente como una base y es preferiblemente una amina.

Como se usa en la presente, el término "neutralizador de HCl" en relación con el componente (1d) de la mezcla de productos (1) se refiere a una base, preferiblemente una amina terciaria, que puede estar presente en la mezcla de productos (1), ya que los neutralizadores de HCl son particularmente ventajosos en la primera reacción de la preparación de derivados del ácido (tio)fosfórico como se ha descrito anteriormente, puesto que el HCl se libera en el proceso. Como normalmente se utiliza un exceso de amoníaco en la segunda reacción, normalmente no se requiere un neutralizador de HCl adicional. En su lugar, el neutralizador de HCl tal como se usa en la primera reacción, que aún puede estar presente en la mezcla de reacción, normalmente se desprotonará de nuevo cuando se lleva a cabo la segunda reacción. En consecuencia, el neutralizador de HCl normalmente está presente en su forma desprotonada en la mezcla de productos (1) como se define en el presente documento. Por lo tanto, si el neutralizador de HCl es una amina terciaria, estará presente preferentemente en forma de amina y no en forma de la sal de amonio correspondiente.

En una realización, el al menos un neutralizador de HCl (1d) es una amina, preferiblemente una amina que está estéricamente impedida de modo que no puede actuar como base.

En una realización preferida, el al menos un neutralizador de HCl (1d) es una amina terciaria.

Los neutralizadores de HCl adecuados de acuerdo con la invención incluyen aminas terciarias heterocíclicas, tales como piridina, 4-cloropiridina, 3-etilpiridina, 4-etilpiridina, 2-picolina, 3-picolina y 4-picolina; o trialkilaminas seleccionadas de N,N-dietilmetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina y tri-sec-butilamina. Se pueden preferir aminas terciarias de punto de ebullición relativamente bajo tales como piridina, 2-picolina, N,N-dietilmetilamina, trietilamina y tri-n-propilamina.

En una realización preferida de la invención, el al menos un neutralizador de HCl (1d) de la mezcla de productos (1) es trietilamina, tri-n-propilamina o tri-n-butilamina.

En una realización más preferida de la invención, el al menos un neutralizador de HCl (1d) de la mezcla de productos (1) es trietilamina o tri-n-propilamina.

En una realización, el al menos un neutralizador de HCl (1d) es trietilamina ($N(CH_2CH_3)_3$).

En una realización, el al menos un neutralizador de HCl (1d) es tri-n-propilamina ($N(CH_2CH_2CH_3)_3$).

En una realización, el al menos un neutralizador de HCl (1d) es tri-n-butilamina ($N(CH_2CH_2CH_2CH_3)_3$).

De acuerdo con la invención, se prefieren mezclas de productos (1) con las siguientes combinaciones de componentes (1a) y (1d).

5 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT y como componente (1d) trietilamina.

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT y como componente (1d) tri-n-propilamina.

10 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT y como componente (1d) tri-n-butilamina.

15 Además, de acuerdo con la invención se prefieren mezclas de productos (1) con las siguientes combinaciones de componentes (1b) y (1d).

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de amonio y como componente (1d) trietilamina.

20 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de amonio y como componente (1d) tri-n-propilamina.

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de amonio y como componente (1d) tri-n-butilamina.

25 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de sodio y como componente (1d) trietilamina.

30 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de sodio y como componente (1d) tri-n-propilamina.

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1b) cloruro de sodio y como componente (1d) tri-n-butilamina.

35 Además, de acuerdo con la invención se prefieren mezclas de productos (1) con las siguientes combinaciones de componentes (1c) y (1d).

En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1c) acetato de etilo y como componente (1d) trietilamina.

40 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1c) acetato de etilo y como componente (1d) tri-n-propilamina.

45 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1c) acetato de etilo y como componente (1d) tri-n-butilamina.

En vista de lo anterior, la mezcla de productos (1) como se usa en el proceso de la presente invención comprende preferiblemente como componentes

50 (1a) TPNP;
(1b) al menos una sal seleccionada de cloruro de amonio y cloruro de sodio; (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo y
(1d) opcionalmente al menos un neutralizador de HCl seleccionado de trietilamina, tri-n-propilamina y tri-n-butilamina.

55 Preferiblemente, la mezcla de productos (1) como se usa en el proceso de la presente invención comprende como componentes

(1a) TPNP;
(1b) cloruro de amonio;
60 (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo y
(1d) opcionalmente al menos un neutralizador de HCl seleccionado de trietilamina, tri-n-propilamina y tri-n-butilamina.

Más preferiblemente, la mezcla de productos (1) como se usa en el proceso de la presente invención comprende como componentes

65

(1a) TPNP;
 (1b) cloruro de amonio;
 (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo y
 (1d) al menos un neutralizador de HCl seleccionado de trietilamina y tri-n-propilamina.

5 De manera particularmente preferida, la mezcla de productos (1) como se usa en el proceso de la presente invención comprende preferiblemente como componentes

(1a) TPNP;
 (1b) cloruro de amonio;
 10 (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo y
 (1d) tri-n-propilamina.

15 En una realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT, y como componentes (1b) y (1c) una combinación de acuerdo con una fila de la siguiente tabla A, y como componente (1d) trietilamina.

20 En otra realización de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT, y como componentes (1b) y (1c) una combinación de acuerdo con una fila de la siguiente tabla A, y como componente (1d) tri-n-propilamina.

25 En otra realización adicional de la invención, la mezcla de productos (1) comprende como componente (1a) NPPT, y como componentes (1b) y (1c) una combinación de acuerdo con una fila de la siguiente tabla A, y como componente (1d) tri-n-butilamina.

Tabla A

A	Comp. (1b)	Comp. (1c)		A	Comp. (1b)	Comp. (1c)
(A)-1	NH ₄ Cl	EtOAc		(A)-2	NaCl	EtOAc
EtOAc = acetato de etilo NaCl = cloruro de sodio NH ₄ Cl = cloruro de amonio						

30 En una realización de la invención, los componentes (1a), (1b), (1c) y (1d) de la mezcla de productos (1) están presentes juntos en una cantidad de al menos el 75 % en peso, preferiblemente al menos el 85 % en peso, más preferiblemente al menos 95 % en peso, con base en el peso total de la mezcla de productos (1).

35 En una realización de la invención, el componente (1a) está presente en la mezcla de productos (1) en una cantidad de 5 % en peso a 35 % en peso, preferiblemente 8 % en peso a 15 % en peso, con base en el peso total de la mezcla de productos (1).

40 El componente (1b) y el componente (1a) están típicamente presentes en una relación molar de al menos 2:1, porque se forman dos equivalentes de sal en la segunda reacción de preparación del derivado de ácido (tio)fosfórico. Preferiblemente, la relación molar es al menos 3:1, ya que se puede formar una cantidad adicional de sal desprotonando el neutralizador de HCl como se usa en la primera reacción. La cantidad relativa del componente (1c) depende de la solubilidad de los materiales de partida del proceso. Típicamente, la cantidad del componente (1c) no es suficiente para disolver el componente (1a) en parte o incluso completamente. En cambio, se requiere un paso de calentamiento para la disolución como se describe a continuación.

45 Como ya se indicó anteriormente, el proceso para aislar el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) como se define anteriormente de la mezcla de productos (1) como se define anteriormente, comprende al menos los pasos de

(a) calentar la mezcla de productos (1) a una temperatura de 40 °C a 60 °C;
 (b) separar el material sólido de la mezcla de productos calentada (1) para eliminar al menos una sal (1b) y obtener una solución que comprenda al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), al menos un derivado polar solvente (1c) y opcionalmente el al menos un neutralizador de HCl (1d);
 50 (c) provocar la formación de sólidos por cristalización o precipitación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) de la solución obtenida evaporando parcialmente al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriando la solución y
 (d) aislar el material sólido separando el material sólido de las aguas madres, lavarlo y secarlo.

55 El proceso de la invención se refiere principalmente a un problema de separación de sólidos en vista del hecho de que la mezcla de productos (1) como se define en la presente comprende dos componentes sólidos, es decir, el derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) y la al menos una sal (1b), del que solo se aislará el derivado del ácido (tio)fosfórico (1a). Por lo tanto, es necesario eliminar un componente sólido de la mezcla de productos sin el otro, es decir, obtener una suspensión que comprenda solo un componente sólido a partir de una suspensión que comprenda dos componentes sólidos. A este

- respecto, el proceso de la invención se basa en el concepto de disolver primero el derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), de modo que la mezcla de productos ya no contenga dos componentes sólidos, sino preferiblemente solo un componente sólido, es decir, la al menos una sal (1b). Entonces es posible eliminar al menos una sal (1b) de la mezcla de productos (1) y provocar la formación de sólidos del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) posteriormente para proporcionar el producto deseado con una pureza elevada. Sorprendentemente, los inventores han encontrado que, si el acetato de etilo está presente en la mezcla de productos (1), este proceso se puede realizar en un rango de temperatura ventajoso, que solo requiere calentar la mezcla de productos (1) a una temperatura de 40 °C a 60 °C para disolver el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), mientras que entonces es posible causar la formación de sólidos a temperaturas moderadamente reducidas de, por ejemplo, de -20 °C a 25 °C.
- Se prefiere particularmente que el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) se disuelva completamente, lo que debe entenderse como que se disuelva al menos el 98 % en peso, preferiblemente al menos el 99 % en peso con base en la cantidad total del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) en la mezcla de productos (1).
- De forma similar, el paso de provocar la formación de sólidos del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) debería asegurar preferiblemente que el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) se solidifique en gran medida. En consecuencia, "provocar la formación de sólidos" significa que solidifique preferentemente que al menos el 50 % en peso, preferentemente al menos el 75 % en peso, preferentemente al menos el 85 % en peso, más preferentemente al menos el 90 % en peso con base en la cantidad total del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) en la solución obtenida en el paso (b).
- Como ya se indicó anteriormente, el calentamiento moderado de la mezcla de productos (1) es suficiente para disolver al menos parcialmente, preferiblemente completamente, el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a). En una realización del proceso de la invención, en el paso (a) la mezcla de productos se calienta a una temperatura de 40 °C a 60 °C.
- Una temperatura en el rango de 40 °C a 60 °C es particularmente ventajosa, ya que proporciona un equilibrio optimizado entre mejorar la disolución y evitar el estrés térmico para el producto deseado.
- En el paso (b) del proceso de la invención, el material sólido, es decir, la al menos una sal (1b) se elimina de la mezcla de productos calentada obtenida en el paso (a), donde el derivado de ácido (tio)fosfórico se disuelve al menos parcialmente, preferiblemente completamente, de modo que se puedan evitar pérdidas de rendimiento.
- Un experto en la materia comprenderá que la eliminación del material sólido en el paso (b) tiene que realizarse manteniendo la mezcla de productos obtenida en el paso (a) en forma calentada. Preferiblemente, la temperatura de la mezcla de productos calentada obtenida en el paso (a) no debe disminuir en más de 10 °C tras la eliminación del material sólido en el paso (c) para evitar pérdidas de rendimiento debido a la formación de sólidos del derivado de ácido (tio)fosfórico deseado.
- Los expertos conocen técnicas adecuadas para eliminar material sólido de una solución. En una realización, en el paso (b), el material sólido se separa de la mezcla de productos calentada (1) por filtración.
- En el paso (c), se procesa adicionalmente la solución obtenida en el paso (b), que comprende el al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), el al menos un disolvente polar (1c) y opcionalmente el al menos un neutralizador de HCl (1d), pero del que se ha eliminado al menos una sal (1b).
- Sorprendentemente, los inventores de la presente invención han descubierto que la formación de sólidos del al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) puede producirse mediante técnicas sencillas, es decir, evaporando parcialmente el al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriando la solución. Sin embargo, típicamente no se requiere reducir la solubilidad del producto deseado agregando un solvente adicional con menor polaridad.
- Por lo tanto, en una realización, en el paso (c), no se añade disolvente adicional a la solución obtenida en el paso (b) para provocar la formación de sólidos.
- Si se requiere reducir la solubilidad del producto deseado, se ha encontrado que se puede agregar a la solución en el paso (c) al menos una amina terciaria, que en cualquier caso puede estar presente en la mezcla de productos (1) como neutralizador de HCl, para provocar la formación de sólidos. Preferiblemente, la amina terciaria corresponde al neutralizador de HCl, de manera que no se agrega ningún producto químico adicional a la solución. Por lo tanto, la amina terciaria es preferiblemente trietilamina, tri-n-propilamina o tri-n-butilamina, y particularmente preferiblemente trietilamina o tri-n-propilamina, y se selecciona de manera que corresponda al neutralizador de HCl, que está presente en la solución obtenida en el paso (b). En particular, se ha encontrado que, si el acetato de etilo está presente como solvente polar (1c) en la mezcla de productos (1) y la solución obtenida en el paso (b), respectivamente, la solubilidad del derivado del ácido (tio)fosfórico puede reducirse ventajosamente añadiendo tri-n-propilamina, de modo que se mejore la formación de sólidos.
- Sin embargo, se prefiere que no se agregue ningún producto químico adicional a la solución obtenida en el paso (b) cuando se produzca la formación de sólidos en el paso (c) del proceso, con el fin de evitar la separación, el reciclaje o la eliminación del producto químico adicional.

Más bien, la formación de sólidos se puede producir evaporando parcialmente el al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriando la solución. A este respecto, la evaporación parcial del al menos un disolvente (1c) significa que se evapora al menos el 20 % en peso, preferiblemente al menos el 40 % en peso, más preferiblemente al menos el 60 % en peso del disolvente. Un experto en la materia puede identificar la cantidad requerida de disolvente a evaporar para provocar la formación de sólidos.

En una realización preferida, la formación de sólidos se produce simplemente enfriando la solución obtenida en el paso (b).

Por lo tanto, en el paso (c) de una realización preferida, la solución obtenida en el paso (b) se enfría a una temperatura en el rango de -20 °C a 25 °C, preferiblemente -10 °C a 15 °C, más preferiblemente -5 °C a 5 °C.

El término "formación de sólidos" cubre la precipitación y la cristalización. Por lo tanto, el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) puede solidificarse en forma amorfa o cristalina. Preferiblemente, la cristalización se produce en el paso (c) del proceso de la invención, de manera que se forman cristales del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a).

El paso (d) cubre el aislamiento del derivado de ácido (tio)fosfórico deseado (1a).

En el paso (d) de una realización, el material sólido se aísla separando el material sólido de las aguas madres y lavándolo y secándolo.

El aislamiento del material sólido se puede realizar, por ejemplo, por filtración.

Para lavar el material sólido, se prefiere utilizar el disolvente de proceso, que en cualquier caso estaba presente en la mezcla de productos (1), de modo que no se introduzca ningún producto químico adicional. El uso del disolvente polar tal como está presente en la mezcla de productos (1) también tiene la ventaja de que el disolvente normalmente se puede eliminar fácilmente a presión reducida.

Sin embargo, el lavado también se puede realizar con un solvente diferente, que se selecciona preferiblemente de alcanos como pentano, hexano, ciclohexano, isohexano, isooctano, 2,2,4-trimetilpentano o éter de petróleo, y preferiblemente tiene un punto de ebullición por debajo de 100 °C.

Para evitar la descomposición térmica del producto, se prefiere realizar el secado a una temperatura que esté por debajo del punto de fusión del derivado del ácido (tio)fosfórico, preferiblemente en un intervalo de 50 °C a 70 °C. Además, se puede preferir realizar el secado a presión reducida, de modo que puedan ser suficientes incluso temperaturas más bajas, por ejemplo, en el intervalo de 20 °C a 50 °C.

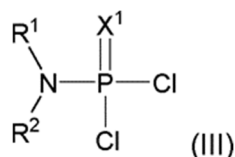
Después de realizar el lavado y el secado, el material sólido se aísla preferiblemente con una pureza muy alta, aunque no se haya realizado ningún paso de recristalización adicional.

En una realización, el material sólido aislado en el paso (d) comprende al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico con una pureza de al menos 90 % en peso con base en el peso total del material sólido, preferiblemente con una pureza de al menos 97 % en peso.

Se puede obtener una pureza de al menos el 98 % en peso, preferiblemente al menos el 99 % en peso después de la recristalización. Los disolventes preferidos para la recristalización incluyen acetato de etilo.

Como ya se indicó anteriormente, el proceso de aislamiento de acuerdo con la presente invención se realiza normalmente después del proceso de preparación del derivado de ácido (tio)fosfórico deseado (1a).

Por lo tanto, en una realización, el proceso de la invención comprende además preparar al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que es triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT), donde la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) se prepara haciendo reaccionar al menos un dicloruro de N-hidrocarbamilamino(tio)fosforilo de acuerdo con la fórmula general (III)



donde el dicloruro de N-hidrocarbamilamino(tio)fosforilo de acuerdo con la fórmula general (III) es dicloruro de N-(n-propil)amino(tio)fosforilo con

1) al menos una amina que es amoníaco (NH_3), en al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo, para obtener una mezcla de productos (1,1) que comprende como componentes (1,1a) triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT); (1,1b) al menos una sal que es cloruro de amonio;

y
(1,1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo.

Para preparar una triamida de ácido (tio)fosfórico (1a), se prefiere que se utilicen al menos 4 equivalentes de amoníaco, de modo que dos equivalentes puedan reaccionar con el dicloruro de N-hidrocarbamilamino(tio)fosforilo y dos equivalentes puedan funcionar como neutralizadores de HCl.

Por lo tanto, en una realización preferida del proceso de preparación del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), se proporcionan de 4 a 20 equivalentes, preferiblemente de 4 a 10 equivalentes, más preferiblemente de 4 a 7 equivalentes de amoníac, cuando se prepara el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico.

En una realización, se proporcionan de 4 a 10 equivalentes de amoníaco.

En una realización, se proporcionan de 4 a 7 equivalentes de amoníaco.

Estas cantidades de amoníaco son particularmente ventajosas, ya que la reacción se puede realizar a presión normal y no hay necesidad de reciclar NH_3 . Además, puede reducirse significativamente la descomposición de los disolventes de éster, como el acetato de etilo, en presencia de NH_3 , que suele dar lugar a la formación de etanol y acetamida. Por otra parte, el problema que normalmente acompaña al uso de bajas cantidades de amoníaco, a saber, la formación de productos secundarios no deseados en la reacción no es perjudicial para el proceso de la presente invención. Sin embargo, debido al ventajoso proceso de aislamiento de la invención, es posible obtener el producto deseado con una pureza muy alta.

Como ya se indicó anteriormente, los precursores de dicloruro para la preparación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), es decir, el compuesto de la fórmulas (III) como se definió anteriormente, se proporcionan típicamente en combinación con un neutralizador de HCl, preferiblemente un neutralizador de HCl en forma protonada como resultado de la preparación de estos precursores. Como se usa en el presente documento, el término "neutralizador de HCl en forma protonada" puede entenderse como la sal clorhidrato de un neutralizador de HCl. Por ejemplo, si el neutralizador de HCl es una amina terciaria NR^3 , el neutralizador de HCl en forma protonada es la sal clorhidrato correspondiente HNR^3Cl . El neutralizador de HCl en forma desprotonada es la amina terciaria NR^3 .

En una realización preferida del proceso de preparación del al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), el compuesto de la fórmula (III), que es dicloruro de N-(n-propil)amino(tio)fosforilo, se proporciona en combinación con una sal de clorhidrato de un neutralizador de HCl, de modo que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende como componente (1,1d) al menos un neutralizador de HCl.

En una realización más preferida del proceso de preparación del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) se proporciona en combinación con una sal clorhidrato de un neutralizador de HCl, de manera que el producto resultante la mezcla (1,1) comprende como componente (1,1d) al menos un neutralizador de HCl.

En una realización particularmente preferida del proceso de preparación del al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), donde dicho derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) es NPPT, el dicloruro de N-propilaminotiofosforilo se proporciona en combinación con una sal clorhidrato de un neutralizador de HCl, de manera que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende como componente (1,1d) al menos un neutralizador de HCl. Por ejemplo, si el precursor de NPPT se proporciona en combinación con el clorhidrato de tri-n-propilamina $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, la mezcla de productos (1,1) comprende como componente (1,1d) $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$.

Típicamente, el precursor de dicloruro para la preparación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico, es decir, el compuesto de la fórmulas (III) como se definió anteriormente, y la sal de hidrocioruro del neutralizador de HCl se proporcionan en cantidades equimolares, como la producción de cada molécula del compuesto de la fórmulas (III) también provoca la formación de una molécula de HCl, que es absorbida por una molécula del neutralizador de HCl.

Por consiguiente, en una realización preferida del proceso de preparación del al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), el compuesto de la fórmula (III) y la sal clorhidrato del neutralizador de HCl se proporcionan en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un intervalo de relaciones molares de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en una relación molar de 1:1, de manera que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende los componentes (1,1a) y (1,1d) en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en un rango de relación molar de 1:1.

En una realización más preferida del proceso de preparación del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), el compuesto de la fórmula (III) y la sal clorhidrato del neutralizador de HCl se proporcionan en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un intervalo de relaciones molares de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en una relación

molar de 1:1, de manera que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende los componentes (1,1a) y (1,1 d) en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en un rango de relación molar de 1:1.

5 En otra realización más preferida del proceso de preparación del al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que es NPPT, el dicloruro de N-propilaminotiofosforilo y la sal clorhidrato del neutralizador de HCl se proporcionan en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en una relación molar de 1:1, de modo que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende los componentes (1,1a) y (1,1d) en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en un rango de relación molar de 1:1.

Los neutralizadores de HCl ya se han definido anteriormente.

15 En una realización preferida del proceso de preparación del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), la sal clorhidrato del neutralizador de HCl es una sal clorhidrato de una amina terciaria, preferiblemente una sal clorhidrato de trietilamina o una sal clorhidrato de tri-n-propilamina, más preferiblemente una sal clorhidrato de tri-n-propilamina.

20 Si el precursor de dicloruro para la preparación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) se proporciona en combinación con una sal de hidrocloreuro del neutralizador de HCl, se requiere un equivalente adicional de amina, que es amoníaco para la preparación del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), con el fin de proporcionar el neutralizador de HCl en forma desprotonada.

25 En una realización del proceso de preparación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), se proporcionan de 5 a 20 equivalentes, preferiblemente de 5 a 10 equivalentes, más preferiblemente de 5 a 7 equivalentes de amoníaco cuando se prepara el al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico.

En una realización, se proporcionan de 5 a 10 equivalentes de amoníaco.

30 En una realización, se proporcionan de 5 a 7 equivalentes de amoníaco.

Las cantidades anteriores de amoníaco son particularmente ventajosas, ya que la reacción se puede realizar a presión atmosférica (es decir, a 14.5038 ± 0.7252 psi (1000 ± 50 mbar)) y ya que no hay necesidad de reciclar el NH_3 . Además, la descomposición de disolventes de éster como el acetato de etilo en presencia de NH_3 puede reducirse significativamente. Por otro lado, el problema que normalmente acompaña al uso de bajas cantidades de amoníaco, es decir, la formación de productos secundarios no deseados en la reacción no es perjudicial para el proceso de la presente invención. Sin embargo, debido al ventajoso proceso de aislamiento de la invención, es posible obtener el producto deseado con una pureza muy alta.

40 Independientemente de si el precursor de dicloruro para la preparación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) se proporciona en combinación con una sal de clorhidrato del neutralizador de HCl o no, la al menos una amina es amoníaco, y el siguiente proceso se prefieren parámetros para la preparación del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico.

45 En una realización, la reacción se realiza a una temperatura y una presión que se seleccionan de manera que el amoníaco esté presente en forma gaseosa. En consecuencia, se evita preferentemente el uso de alta presión.

50 En una realización, la reacción se realiza a una temperatura de más de -30°C , preferiblemente a una temperatura en el rango de -20°C a 30°C , más preferiblemente a una temperatura en el rango de 0°C a 15°C . Se ha descubierto que no es necesario realizar la reacción a una temperatura de -30°C o menos porque incluso si la formación de subproductos puede aumentar con el aumento de la temperatura, el proceso de aislamiento de la presente invención permite a pesar de ello el aislamiento del derivado de ácido (tio)fosfórico deseado (1a) con purezas muy altas.

55 En cualquier caso, se prefiere evitar el agua en la mezcla de reacción cuando se prepara al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a).

Por lo tanto, en una realización, la reacción se realiza en una mezcla de reacción, que comprende menos del 1 % en peso de agua, con base en el peso total de la mezcla de reacción. Esto evita la formación de subproductos no deseados debido a la reacción con agua o iones de hidróxido, respectivamente.

60 De acuerdo con la presente invención, el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) es NPPT.

En una realización del proceso de preparación del derivado de ácido (tio)fosfórico (1a), que puede realizarse antes del proceso de aislamiento de acuerdo con la invención,

65 - el derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) es triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT),
- el dicloruro de N-hidrocarbamilamino(tio)fosforilo de acuerdo con la fórmula general (III) es dicloruro de N-(n-

propil)aminotiofosforilo,

- la al menos una amina es amoníaco (NH_3),
- el al menos un disolvente polar es acetato de etilo, y
- la al menos una sal es cloruro de amonio (NH_4Cl).

En relación con las realizaciones anteriores, se prefiere que el dicloruro de N-(n-propil)amino(tio)fosforilo se proporcione en combinación con el clorhidrato de tri-n-propilamina $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3\text{Cl}$, donde se prefiere que los dos componentes se proporcionen en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en una relación molar de 1:1, de modo que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende los componentes (1,1a) y (1,1d) en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en un rango de relación molar de 1:1.

Se prefiere aún más que se proporcionen de 5 a 20, preferiblemente de 5 a 10, más preferiblemente de 5 a 7 equivalentes de amoníaco.

Los parámetros de proceso definidos anteriormente también son especialmente preferidos en combinación con estas realizaciones.

Debe entenderse que, el proceso de la presente invención que se relaciona con el aislamiento de al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que es la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) y que puede también comprender un proceso de preparación del al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) a partir de su precursor de dicloruro (III), que es dicloruro de N-(n-propil)amino(tio)fosforilo, como se describe anteriormente, también puede comprender un proceso de preparación del precursor.

En una realización, el proceso comprende además preparar el compuesto de la fórmula (III).

Para el derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) NPPT, el proceso comprende además preparar el compuesto de la fórmula (III), dicloruro de N-(n-propil)aminotiofosforilo haciendo reaccionar cloruro de tiofosforilo con una N-(n-propil)amina en presencia de un neutralizador de HCl.

Los neutralizadores de HCl a este respecto ya se han definido anteriormente.

En una realización, el neutralizador de HCl es una amina terciaria, preferiblemente trietilamina o tri-n-propilamina, más preferiblemente tri-n-propilamina.

En una realización, el compuesto de la fórmula (III) se obtiene en combinación con la sal de clorhidrato de un neutralizador de HCl, donde el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) y la sal de hidrocloreuro del neutralizador de HCl se obtienen preferiblemente en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un rango de relación molar de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en una relación molar de 1:1.

Por lo tanto, el dicloruro de N-(n-propil)aminotiofosforilo se obtiene preferiblemente en combinación con la sal de hidrocloreuro de tri-n-propilamina, donde se prefiere que los dos componentes se obtengan en un rango de relación molar de 2:1 a 1:2, preferiblemente en un intervalo de relaciones molares de 1,1:1 a 1:1,1, más preferiblemente en una relación molar de 1:1.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Caracterización

El análisis de ^{31}P -NMR se llevó a cabo de la siguiente manera:

Equipo: Bruker DPX 401

Reactivos: D₆-DMSO (Euriso-top), tetrametilsilano (TMS, material de referencia n.º A 0011/003/NMR3)

Preparación de la muestra: Se pesaron aproximadamente 130 mg del elemento de prueba con una precisión de 0,01 mg y se disolvieron en 0,7 ml de D₆-DMSO que contenía una pequeña cantidad de TMS

Parámetros de prueba: Concentración de la muestra: 185,4 g/l; Frecuencia de medición: 162 MHz; Número de espectros acumulados: 32; Referencia: TMS; Temperatura: 27 °C

Desplazamiento químico de PSCl_3 : δ (ppm) = 31 (Integral: 0,134)

Desplazamiento químico de NPPT: δ (ppm) = 60 (Integral: 100)

El análisis por HPLC se realizó de la siguiente manera:

Columna: Kromasil 100, C 8, 250 x 4 mm, 5 μm

Flujo: 1 ml/min

Volumen de inyección: 30 µl

Temperatura de la columna: 25 °C Longitud de onda: 205 nm, BW 8 nm, Ref. desactivada

Ancho de pico: > 0,005 min (0,12 s)

Tiempo de ejecución: 30 minutos

5 Eluyente A: Agua Milli-Q-Purity (R > 18 MΩ)

Eluyente B: Acetonitrilo, pureza HPLC

Gradiente:

0 min: 25 % B

10 min: 25 % B

11 min: 100 % B

20 min: 100 % B

21 min: 25 % B

30 min: 25 % B

15 Ejemplo 1

Se precargaron 169,4 g (1 mol) de PSCl_3 y 333,3 g de acetato de etilo a temperatura ambiente en un matraz de reacción y se enfrió a 0 °C y se añadió una mezcla de 59,7 g (1,01 mol) de n-propilamina y 157,6 g (1,1 mol) de tri-n-propilamina en 90 min. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre 0 y 2 °C mediante enfriamiento. La suspensión se agitó a 0 °C durante 60 min adicionales y luego se calentó para disolver las sales precipitadas y obtener una solución homogénea de dicloruro.

La solución de dicloruro preparada se añadió dentro de las 6 horas a una mezcla de 102,2 g (6 mol) de amoníaco líquido y 333,3 g de acetato de etilo, que se enfriaron previamente a 6 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 5-7 °C. La suspensión se agitó a 5-7 °C durante 60 min adicionales y luego se liberó la presión. El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 90 % de N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ^{31}P -NMR.

El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, acetato de etilo y tri-n-propilamina.

30 Ejemplo 2

La solución de dicloruro preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 se añadió a una mezcla de 238,4 g (14 mol) de amoníaco líquido y 333,3 g de acetato de etilo, las cuales se enfriaron previamente a 16 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 15 y 17 °C. La suspensión se agitó a 15-17 °C durante 60 min más y luego se liberó la presión.

El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 93 % de N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ^{31}P -NMR. El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, acetato de etilo y tri-n-propilamina.

40 Ejemplo 3

La solución de dicloruro preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 se añadió a 340,6 g (20 mol) de amoníaco líquido, que se enfrió previamente a 6 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 5-7 °C. La suspensión se agitó a 5-7 °C durante 60 min adicionales y luego se liberó la presión.

El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 95 % en N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ^{31}P -NMR. El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, acetato de etilo y tri-n-propilamina.

50 Ejemplo comparativo 4

Se precargaron 169,4 g (1 mol) de PSCl_3 y 333,3 g de metil-tetrahidrofurano a temperatura ambiente en un matraz de reacción y se enfrió a 0 °C y una mezcla de 59,7 g (1,01 mol) de n-propilamina y 157,6 g (1,1 mol) de tri-n-propilamina se añadió en 90 min. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre 0 y 2 °C mediante enfriamiento. La suspensión se agitó a 0 °C durante 60 min adicionales y luego se calentó para disolver las sales precipitadas y obtener una solución de dicloruro homogénea.

La solución de dicloruro preparada se añadió a una mezcla de 102,2 g (6 mol) de amoníaco líquido y 233,3 g de metil-tetrahidrofurano, que se enfriaron previamente a 6 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 5 y 7 °C. La suspensión se agitó a 5 y 7 °C durante 60 min adicionales y después se liberó la presión.

El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 91 % en N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ^{31}P -NMR. El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, metil-tetrahidrofurano y tri-n-propilamina.

65 Ejemplo comparativo 5

La solución de dicloruro preparada de acuerdo con el ejemplo 4 se añadió a 340,6 g (20 mol) de amoníaco líquido, que

se enfrió previamente a 6 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 5 y 7 °C. La suspensión se agitó a 5 y 7 °C durante 60 min adicionales y después se liberó la presión.

El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 93 % en N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ³¹P-NMR. El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, metil-tetrahidrofurano y tri-n-propilamina.

Ejemplo 6

Se precargaron 169,4 g (1 mol) de PSCl₃ y 333,3 g de acetato de etilo a temperatura ambiente en un matraz de reacción y se enfrió a 0 °C y se añadió una mezcla de 59,7 g (1,01 mol) de n-propilamina y 157,6 g (1,1 mol) de tri-n-propilamina en 90 min. Durante la adición, la temperatura se mantuvo entre 0 y 2 °C mediante enfriamiento. La suspensión se agitó a 0 °C durante 60 min adicionales y luego se calentó para disolver las sales precipitadas y obtener una solución de dicloruro homogénea.

Paralelamente, se agregaron 102,2 g (6 mol) de amoníaco gaseoso a la solución de dicloruro preparada (a través de un tubo de inmersión) a 333,3 g de acetato de etilo, que se enfrió previamente a 6 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 5-7°C.

El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 88 % en N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ³¹P-NMR. El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, acetato de etilo y tri-n-propilamina.

Ejemplo 7

Se añadieron paralelamente a la solución de dicloruro preparada de acuerdo con el Ejemplo 6, 340,6 g (20 mol) de amoníaco gaseoso (a través de un tubo de inmersión) a 333,3 g de acetato de etilo, que se enfrió previamente a 6 °C. La temperatura se mantuvo durante la adición entre 5-7 °C.

El producto bruto resultante se obtuvo con un rendimiento del 91 % en N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con base en el análisis de ³¹P-NMR. El producto bruto comprendía además cloruro de amonio, acetato de etilo y tri-n-propilamina.

Ejemplo 8

El producto bruto preparado de acuerdo con el Ejemplo 6 se calentó a 50 °C y se filtró a esta temperatura. La torta del filtro se lavó dos veces con 200 g de acetato de etilo a 50 °C.

Después de combinar la solución de lavado y el filtrado, se eliminaron por destilación aproximadamente 600 g del acetato de etilo de punto de ebullición ligero a 74-86 °C y presión normal. Después de la cristalización a 0 °C, se llevó a cabo un aislamiento de los sólidos obtenidos por filtración. Después de secar en una cabina a 50 °C bajo vacío durante 24 horas, se obtuvieron 90 g de N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con una pureza del 95,9 % con base en el análisis por HPLC (rendimiento total: 56 %).

Ejemplo 9

El producto bruto preparado de acuerdo con el Ejemplo 6 se calentó a 50 °C y se filtró a esta temperatura. La torta del filtro se lavó dos veces con 200 g de acetato de etilo a 50 °C.

Después de combinar la solución de lavado y el filtrado, se separaron por destilación aproximadamente 680 g del acetato de etilo de punto de ebullición ligero a 40-43 °C y a presión reducida. Después de la cristalización a 0 °C, se llevó a cabo un aislamiento de los sólidos obtenidos por filtración. Después de secar en una cabina a 50 °C bajo vacío durante 24 horas, se obtuvieron 111,9 g de N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con una pureza del 98,5 % con base en el análisis por HPLC (rendimiento total: 73 %).

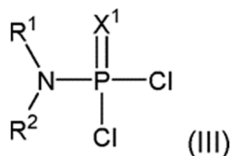
Ejemplo 10

El producto bruto preparado de acuerdo con el Ejemplo 6 se calentó a 50 °C y se filtró a esta temperatura. La torta del filtro se lavó dos veces con 200 g de acetato de etilo a 50 °C.

Después de combinar la solución de lavado y el filtrado se separaron por destilación aproximadamente 260 g del acetato de etilo de punto de ebullición ligero a 42-43 °C y a presión reducida. Después de la cristalización a 0 °C, se llevó a cabo un aislamiento de los sólidos obtenidos por filtración. Después de secar en una cabina a 50 °C bajo vacío durante 24 horas, se obtuvieron 101,1 g de N-propil tiofosforil triamida (NPPT) con una pureza del 91,6 % con base en el análisis por HPLC (rendimiento total: 66 %).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para aislar al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que tiene un punto de fusión de al menos 70 °C, donde al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) es triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) de una mezcla de productos (1) que comprende como componentes
- (1a) el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico;
(1b) al menos una sal seleccionada del grupo que consta de
- (b1) sales de amonio de acuerdo con la fórmula general $H_2NR^{16}R^{17}Cl$ donde R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 ; y
(b2) cloruros de metales alcalinos;
- (1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo; y (1d) opcionalmente al menos un neutralizador de HCl;
- en donde el proceso comprende al menos los pasos de
- (a) calentar la mezcla de productos (1) a una temperatura de 40 °C a 60 °C;
(b) separar el material sólido de la mezcla de productos calentada (1) para eliminar al menos una sal (1b) y obtener una solución que comprenda al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), al menos un derivado polar solvente (1c) y opcionalmente el al menos un neutralizador de HCl (1d);
(c) provocar la formación de sólidos por cristalización o precipitación de al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico (1a) de la solución obtenida evaporando parcialmente al menos un disolvente (1c) de la solución o enfriando la solución y
(d) aislar el material sólido separando el material sólido de las aguas madres, lavarlo y secarlo.
2. El proceso de la reivindicación 1, donde al menos una sal (1b) es cloruro de amonio (NH_4Cl).
3. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde al menos un neutralizador de HCl (1d) es una amina terciaria.
4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde en el paso (c) no se agrega ningún solvente adicional a la solución obtenida en el paso (b) para provocar la formación de sólidos.
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en el paso (c) la solución obtenida en el paso (b) se enfría a una temperatura en el rango de -20 °C a 25 °C o a la solución obtenida en el paso (b) se le añade al menos una amina terciaria, correspondiendo al menos una amina terciaria al neutralizador de HCl que está presente en la solución obtenida en el paso (b).
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el proceso comprende además preparar al menos un derivado del ácido (tio)fosfórico (1a), que es triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT), donde la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT) se prepara haciendo reaccionar al menos un dicloruro de N-hidrocarbamilamino(tio)fosforilo de acuerdo con la fórmula general (III)



- donde el dicloruro de N-hidrocarbamilamino(tio)fosforilo de acuerdo con la fórmula general (III) es dicloruro de N-(n-propil)amino(tio)fosforilo
- con
- al menos una amina que es amoníaco (NH_3),
- en al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo,
- para obtener una mezcla de productos (1,1) que comprende como componentes
- (1,1a) triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT);
(1,1b) al menos una sal que es cloruro de amonio
y
(1,1c) al menos un disolvente polar, que es acetato de etilo;
7. El proceso de la reivindicación 6, donde se proporcionan de 4 a 20 equivalentes de amoníaco cuando se prepara el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico.
8. El proceso de la reivindicación 6, donde el compuesto de la fórmula (III) se proporciona en combinación con una sal de hidrocioruro de un neutralizador de HCl, de modo que la mezcla de productos resultante (1,1) comprende como

componente (1,1d) al menos un HCl neutralizador.

9. El proceso de la reivindicación 8, donde se proporcionan de 5 a 20 equivalentes de amoníaco cuando se prepara el al menos un derivado de ácido (tio)fosfórico.

5

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde

- el derivado del ácido (tio)fosfórico (1a) es una triamida del ácido (tio)fosfórico de acuerdo con la fórmula general (I), que es la triamida del ácido N-(n-propil)tiofosfórico (NPPT),

10

- el dicloruro de N-hidrocarbílaminotiofosforilo de acuerdo con la fórmula general (III) es dicloruro de N-(n-propil)amino(tio)fosforilo,

- la al menos una amina es amoníaco (NH_3),

- el al menos un disolvente polar es acetato de etilo, y

- la al menos una sal es cloruro de amonio (NH_4Cl).

15

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 6, 9 o 10, donde la reacción se realiza a una temperatura y una presión que se seleccionan de manera que el amoníaco esté presente en forma gaseosa y donde la reacción se realiza a una temperatura superior a -30°C .

20

12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, donde la reacción se realiza en una mezcla de reacción que comprende menos del 1 % en peso de agua, con base en el peso total de la mezcla de reacción.