

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
98.701 H			
Requerente (71): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal da Alemanha			
Inventores (72):  DR. HANS-JERG KLEINER			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
17.08.1990	DE	P 40 26 028.3	
Epígrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDO AMINOMETANOFOSFÓNICO E DE ÁCIDOS AMINOMETIL-FOSFÍNICOS A PARTIR DE N-HIDROXIMETIL-AMIDAS"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57)  O ácido aminometanofosfónico e os ácidos aminometil-fosfínicos são interessantes como compostos biologicamente activos ou como produtos intermediários para a preparação de compostos biologicamente activos. A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos deste tipo de fórmula geral			
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{NCH}_2\text{P} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{OH} \end{array} \end{array} \quad (\text{I})$			

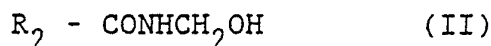


Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

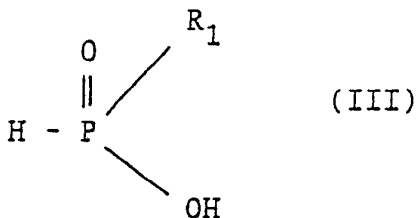
Resumo (continuação) (57)

2

caracterizado por se fazer reagir uma N-hidroximetil-amida de fórmula geral



com ácido fosfórico ou com ácidos fosfónicos de fórmula geral



na presença de pelo menos uma quantidade equimolar de anidrido acético, em relação ao composto de fórmula geral II e, em seguida, de se fazer reagir o composto que precipita durante a reacção com água a uma temperatura compreendida entre 80 e 300°C.

  
(Dr. Jorge Garin)

U.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDO AMINOMETANOFOSFÔNICO  
E DE ÁCIDOS AMINOMETIL-FOSFÍNICOS A PARTIR DE  
N-HIDROXIMETIL-AMIDAS"

São conhecidas as propriedades herbicidas e de regulação do ácido aminometanofosfônico do crescimento de plantas; os ácidos aminometil-fosfínicos são igualmente compostos tecnicamente valiosos com actividade biológica ou utilizáveis como produtos intermediários para a preparação de compostos biologicamente activos (veja-se o artigo de L. Maier "Advances in the Chemistry of Aminophosphonic Acids" na revista "phosphorus and Sulfur", 1983, Vol. 14, páginas 295-322 e, em especial, páginas 317-323 e a literatura aí citada). O ácido aminometilfosfônico é igualmente valioso como produto intermediário para a preparação de N-fosfonometil-glicina (veja-se a memória descritiva da patente de invenção europeia EP-A 214 578).

Até agora, o ácido aminometanofosfônico pode ser obtido, por exemplo, por reacção de N-hidroximetilamidas com tricloreto de fósforo e subsequente hidrólise para a obtenção de ácidos acilamino-metanofosfínicos que, seguidamente, são hidrolisados por aquecimento com ácido clorídrico para se obter o produto final (memórias descritivas das patentes de invenção norte-americanas US-A-2 304 156 e US-A-2 328 358). Um inconveniente especial deste processo consiste na formação de éter bisclorometílico como produto secundário indesejado, o qual se sabe ser cancerígeno. Obtém-se o produto secundário na fase de hidrólise por reacção do ácido clorídrico com aldeído fórmico, o

u.

qual está contido sob a forma de vestígios nas N-hidroxi-metil amidas ou nos ácidos acilamido-metanofosfônicos por causa da preparação. A eliminação completa dos vestígios deste produto secundário necessita, no entanto, de purificação especial e a aplicação de medidas de segurança especiais no processo de pro dução. Procura-se, portanto, descobrir processos industrialmente utilizáveis que excluam a formação deste produto secundário.

O objecto da presente invenção é constituído por um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I



na qual o símbolo  $\text{R}_1$  representa um radical hidroxí ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo ou fenilo,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir uma N-hidroxi-metil amida de fórmula geral (II)



na qual o símbolo  $\text{R}_2$  representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo com um até seis átomos de carbono, de preferência com um a três átomos de carbono, benzilo ou fenilo, que não é substituído ou monosubstituído ou poli-substituído por substituintes es colhidos do grupo formado por  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquilo e  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alcoxi e átomos de halogéneo,

U.

com ácido fosforoso ou com ácidos fosfônicos de fórmula geral (III)



na qual o símbolo  $R_1$  tem os significados definidos antes,

na presença de pelo menos uma quantidade equimolar de anidrido acético, considerado em relação ao composto de fórmula geral II e, em seguida, se fazer reagir o produto da reação com água a uma temperatura compreendida entre 80 e 300°C, de preferência entre 150 e 250°C.

Preferivelmente, o símbolo  $R_1$  representa um radical hidroxi, metilo ou fenilo. O símbolo  $R_2$  representa preferivelmente um radical da fórmula  $\text{CH}_3$  ou fenilo, que pode ser substituído por metilo ou halogênio; o símbolo  $R_2$  representa especialmente fenilo não substituído.

Como compostos de partida para o processo de acordo com a presente invenção, interessam, por exemplo, N-hidroximetil-formamida, N-hidroximetil-acetamida e, em especial, N-hidroximetil-benzamida. Os ácidos de fórmula geral III são, por exemplo, ácido fosforoso, ácido metanofosfônico e ácido benzenofosfônico. Os compostos de fórmulas gerais II e III são geralmente conhecidos e podem obter-se no comércio ou podem preparar-se facilmente de acordo com processos conhecidos.

A proporção molar dos reagentes um em relação ao outro

U.

tem uma importância especial para o valor do rendimento obtido. As substâncias de partida N-hidroxi-metilamida de fórmula geral II, ácido de fórmula geral III e anidrido acético são utilizadas, de preferência, na proporção molar compreendida dentro do intervalo de 1 : 1 : 1,5 até 1 : (1 - 1,1) : 8, mas, em especial, na proporção molar de 1 : 1 : 1,5 até 1 : 1 : 4. São possíveis outros excessos de anidrido acético.

A reacção dos compostos de fórmulas II e III pode realizar-se no seio de um dissolvente orgânico.

Como dissolventes, interessam, por exemplo, dissolventes orgânicos próticos e apróticos polares, como ácido acético, acetonitrilo, tetra-hidrofurano ou dioxano. O dissolvente preferido é o ácido acético. No entanto, pode também prescindir-se da utilização de dissolventes.

O processo pode realizar-se convenientemente, por exemplo, misturando os componentes reagentes a uma temperatura dentro do intervalo de temperatura de 5 a 60°C, eventualmente sob arrefecimento. A sequência da adição dos componentes não é crítica. Por exemplo, pode adicionar-se doseadamente a solução do ácido de fórmula geral III, dissolvido num dissolvente orgânico como ácido acético, ao anidrido acético e, em seguida, adicionar-se em várias porções ou continuamente a esta mistura a N-hidroxi-metilamida de fórmula geral II, eventualmente dissolvida num dissolvente. Depois de terminada a mistura, agita-se ainda eventualmente, por exemplo, a temperaturas compreendidas entre 10 e 60°C e, em seguida, aquece-se de preferência a refluxo. Depois de terminada a reacção, pode ter interesse eliminar o dissolvente orgânico eventualmente adicionado nas reacções previamente realizadas e igualmente o excesso de anidrido acé-

u.

tico, assim como o ácido acético obtido, por exemplo, por destilação, eventualmente sob pressão reduzida. Ainda pode ser conveniente, depois de a reação ter terminado, hidrolisar a quantidade em excesso de anidrido acético contido na mistura reaccional, por exemplo, por adição de água. Em muitos casos, especialmente depois da hidrólise mencionada em último lugar, pode separar-se o produto da reação também sob a forma cristalina do dissolvente orgânico por filtração sob sucção. O produto bruto ou o produto purificado proveniente da reação dos compostos de fórmulas gerais II e III é em seguida misturado com água, eventualmente com um excesso de água e feito reagir a uma temperatura compreendida entre 80 e 300°C, de preferência entre 150 e 250°C.

O valor do excesso de água não é especialmente crítico para a realização da reação; por exemplo, pode ser conveniente, por razões de melhor manipulação, usar um excesso de água de 2 a 30 molar, de preferência 10 a 25 molar. As temperaturas de realização da reação estão compreendidas entre 80 e 300°C, de preferência entre 150 e 250°C. Os tempos de realização da reação dependem do substrato, da temperatura de realização da reação e da pressão e estão compreendidos, em geral, dentro do intervalo de cinco a quarenta horas, de preferência entre dez e trinta e cinco horas.

O processamento depois desta reação é simples; por exemplo, pode separar-se um ácido carboxílico como ácido benzóico, em geral sob a forma de sólido e eliminar o ácido acético por destilação. O ácido aminometanofosfônico que se separa, assim como os ácidos aminometil-fosfínicos, pode eventualmente ser purificado por métodos usuais, por exemplo, por cristalização.

U.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Adicionaram-se gota a gota 65 gramas (0,64 mole) de anidrido acético arrefecido a 10°C sob agitação a uma mistura formada por 16,4 gramas (0,2 mole) de ácido fosforoso e 40 ml de ácido acético. Em seguida, adicionaram-se em várias porções 30,2 gramas (0,2 mole) de N-hidroximetil-benzamida, durante dez a quinze minutos a cerca de 10°C. Em seguida, aqueceu-se a refluxo a mistura reaccional durante 2,5 horas. O resíduo obtido após concentração sob pressão reduzida foi igual a 51 gramas que se dissolveram seguidamente em 120 ml de água a quente (= 171 gramas). Colocaram-se 53 gramas desta solução num tubo de vidro vedado durante vinte horas a 200°C. Depois de se arrefecer e digerir com água, separou-se o ácido benzóico por filtração. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida até uma temperatura interior de 95°C e digeriu-se o resíduo com metanol. Obtiveram-se 6 gramas de ácido metano-fosfónico com um ponto de decomposição igual a 290°C. Relativamente à quantidade total (171 gramas em vez de 53 gramas), obteve-se um rendimento de 19,4 gramas (87% da teoria) de ácido amino metanofosfónico.

Exemplo 2

Arrefeceram-se a 10°C 40,8 gramas (0,4 mole) de anidrido acético. A esta solução adicionou-se, sob agitação, primeiramente, uma mistura de 16,4 gramas (0,2 mole) de ácido fos

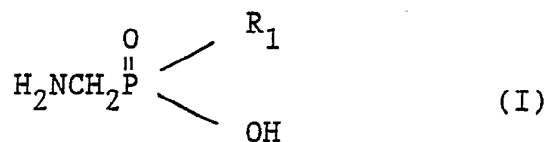
U.

foroso em 40 ml de ácido acético, durante cinco minutos e, em seguida, adicionou-se, gota a gota, a 10°C, 17,8 gramas (0,2 mole) de N-hidroximetil-acetamida, durante dez minutos. Em seguida, deixou-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente. Depois, aqueceu-se a refluxo durante 2,5 horas. Seguidamente, arrefeceu-se até à temperatura ambiente e adicionaram-se lentamente 50 gramas de água. Durante a adição de água, a temperatura subiu para 30°C. Aqueceu-se de novo a refluxo para hidrolisar o excesso de anidrido acético. Para se eliminar o dissolvente, concentrou-se sob pressão reduzida até à temperatura interior de 95°C. Dissolveu-se o resíduo assim obtido, com o peso de 30,3 gramas, em 30 gramas de água e aqueceu-se a refluxo durante duas horas. Em seguida, manteve-se a mistura reaccional a 200°C durante vinte horas dentro de um tubo vedado. Depois de se arrefecer, concentrou-se sob pressão reduzida até uma temperatura interior de 95°C. Digeriu-se o resíduo com uma mistura de 30 ml de metanol e 10 ml de água. Obtiveram-se 16,1 gramas (72,5 % da teoria) de ácido aminometanofosfónico.

U.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

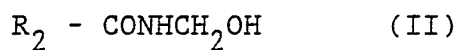
1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

o símbolo  $\text{R}_1$  representa um grupo hidroxil, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ou fenilo,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir uma N-hidroximetil-amida de fórmula geral



na qual

o símbolo  $\text{R}_2$  representa um átomo de hidrogénio ou um

u.

radical alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, benzilo ou fenilo que é não substituído ou monossustituído ou polissustituído por substituintes escolhidos do grupo formado por radicais alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou por átomos de halogéneo,

com ácido fosfórico ou com um ácido fosfónico de fórmula geral



na qual

R<sub>1</sub> tem os significados definidos antes,

na presença de pelo menos uma quantidade equimolar de anidrido acético, em relação ao composto de fórmula geral II e, em seguida, de se fazer reagir com água o produto que precipita durante a reacção, a uma temperatura compreendida entre 80 e 300°C.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo R<sub>1</sub> representar um grupo hidroxil.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o símbolo R<sub>2</sub> representar um grupo metil, etil ou fenil.

4.- Processo de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3, ca-

racterizado pelo facto de o símbolo  $R_2$  representar um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo  $C_1-C_3$ , benzilo ou fenilo.

5.- Processo de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado pelo facto de o símbolo  $R_2$  representar um radical fenilo.

6.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de a temperatura da reacção estar compreendida entre 150 e 250°C.

7.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo facto de se fazer reagir os compostos de fórmulas gerais II e III e o anidrido acético em uma proporção molar compreendida entre 1:1:1,5 e 1:(1 - 1,1):8.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de a proporção molar entre os reagentes estar compreendida entre 1:1 : 1,5 e 1:1:4.

9.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de a reacção entre os compostos de fórmulas gerais II e III se realizar na presença de um dissolvente orgânico.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado



pelo facto de o dissolvente ser ácido acético.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



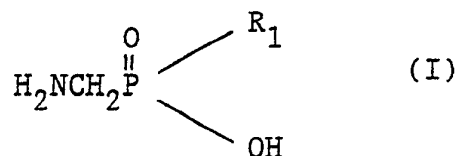
u.

RESUMO

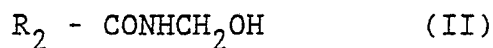
=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÁCIDO AMINOMETANO-  
FOSFÔNICO E DE ÁCIDOS AMINOMETIL-FOSFÍNICOS A  
PARTIR DE N-HIDROXIMETIL-AMIDAS"

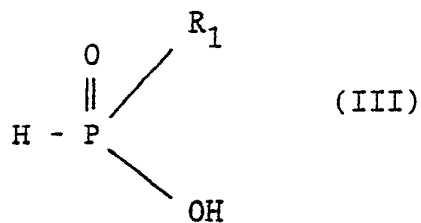
O ácido aminometanofosfônico e os ácidos aminometil-fosfí-  
nicos são interessantes como compostos biologicamente activos  
ou como produtos intermediários para a preparação de compostos  
biologicamente activos. A invenção refere-se a um processo para  
a preparação de compostos deste tipo de fórmula geral



caracterizado por se fazer reagir uma N-hidroximetil-amida de  
fórmula geral



com ácido fosfórico ou com ácidos fosfônicos de fórmula geral



na presença de pelo menos uma quantidade equimolar de anidrido acético, em relação ao composto de fórmula geral II e, em seguida, de se fazer reagir o composto que precipita durante a reacção com água a uma temperatura compreendida entre 80 e 300°C.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial