

PROCESO PARA PREPARAR BUTILÉSTER DEL ÁCIDO METILFOSFÍNICO

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense N.º 62/462,113, archivado el 22 de febrero de 2017, cuyos contenidos aquí son incorporados a título de referencia.

- 5 A lo largo de esta solicitud se hace referencia a diversas publicaciones. Las revelaciones de estos documentos se incorporan aquí en su totalidad a título de referencia en esta solicitud a fin de describir más exactamente el estado de la técnica de la que forma parte esta invención.

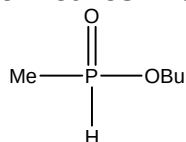
ÁREA TÉCNICA

- 10 El presente objeto en cuestión se refiere a un proceso para preparar y usar un alquiléster del ácido alquilfosfínico, un intermedio útil para preparar el herbicida glufosinato. Uno de tales procesos incluye preparar y luego alquilar el éster del ácido alquilfosfínico en un disolvente no polar, sin aislar el éster del ácido alquilfosfínico antes del paso de alquilación. En particular, el presente objeto en
- 15 cuestión provee un proceso para la preparación de butiléster del ácido metilfosfínico mediante la preparación y luego la alquilación de éster del ácido butilfosfínico en un disolvente no polar, sin aislar el éster del ácido butilfosfínico.

ANTECEDENTES

- El glufosinato es un herbicida sistémico de amplio espectro producido que
- 20 funciona como un inhibidor de la glutamina sintetasa que lleva a la acumulación de iones de amonio y la inhibición de la fotosíntesis.

El compuesto alquiléster del ácido metilfosfínico de la fórmula (I)



(I)

es un importante intermedio para preparar el ingrediente activo herbicida glufosinato, ácido *RS*-2-amino-4-(hidroxi(metilo)fosfonoil)butanoico, tal como se describió en los documentos US5420329 y US4168963.

Los diferentes procesos de manufactura son conocidos en la literatura.

- 5 En el documento US5734072 se describe la preparación de fosfinato de monoalquilo a partir de diclorofosfinas.

El documento US9035083 describe un método para producir H-fosfonatos, evitando el uso de cloro. El método comprende los pasos de: hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alcohol para producir un fosfinato y un exceso de
10 alcohol; y luego hacer reaccionar the fosfinato en presencia de el alcohol excedente con un catalizador metálico para producir un H-fosfonato.

En el documento CN102351900 se describe un método para sintetizar monoalquil fosfonato. El método se caracteriza porque se usa alquil fosfina dihaluro como materia prima que es sometida a una reacción de hidrolisis para
15 obtener ácido alquifosfínico. El ácido alquifosfínico se somete a una reacción de esterificación con deshidratación con un compuesto que presenta una estructura de R_2-OH para obtener el alquil fosfonato, en el que R_2 es alquilo, alquilenno no saturado o arilo. La vía del proceso para preparar un producto secundario de hidruro de halógeno o su solución acuosa, puede usarse como un
20 proceso de producción normal de industrialización. El proceso de la reacción de esterificación tiene lugar en condiciones suaves y sin necesidad de equipamiento complejo, manteniendo así bajo el costo de producción.

En el documento CN103435643 se describe un método de preparación de un retardante de fuego monohidroxi ácido dialquifosfínico sal metálica. El método

de preparación incluye el paso de hacer reaccionar dicloruro de alquil fosfonio y alcohol para obtener monoalquil fosfonato.

En el documento US6815558 se describe una preparación de sales (metálicas) de ácidos alquifosfonosos, que comprende la reacción de fósforo amarillo elemental con haluros de alquilo en presencia de una base seleccionada de carbonatos, bicarbonatos, amidas, alcoholatos, bases amino y/o hidróxidos sólidos.

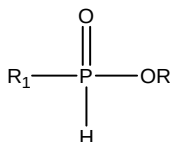
En el documento US6806383 se describe un proceso para la preparación de sales (metálicas) de ácidos alquifosfonosos que comprende hacer reaccionar fósforo amarillo elemental con agentes de alquilación libres de halógeno en presencia de al menos una base. Además, se revela el uso de las sales (metálicas) de ácidos alquifosfonosos preparados por medio de este proceso.

De todos modos, existió la necesidad de desarrollar vías de síntesis en la que la reacción se inicia con material comercial, de sencilla manipulación, en un proceso que es altamente eficiente, de bajo costo y amigable para el medio ambiente. Estas ventajas no se presentan en los procesos del estado de la técnica. El presente objeto en cuestión provee un proceso de ese tipo.

Por lo tanto, es una finalidad del presente objeto en cuestión proporcionar un proceso que supere las desventajas de la técnica conocida.

20 **RESUMEN**

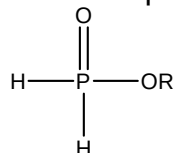
La presente invención provee un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (II)



(II)

en la que

R es un alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es alquilo C₁-C₆ que comprende hacer reaccionar en un disolvente no polar el compuesto de la fórmula (I)



5

(I)

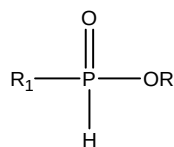
en la que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo,

con un agente de alquilación en presencia de una base.

La presente invención asimismo provee un proceso para preparar el compuesto

10 de la fórmula (II)



(II)

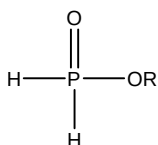
en el que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo, y

15 R₁ es alquilo C₁-C₆,

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alquilo C₁-C₆ o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para dar el compuesto de la fórmula (I),



20

(I)

en el que

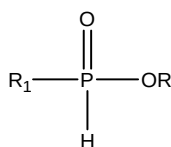
R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; y

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación en presencia de una base,

- 5 en el que cada paso es realizado en el mismo recipiente en un disolvente no polar, y en el que el producto del paso (a) no es purificado ni aislado antes del paso (b).

La presente invención además provee un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (V)

10



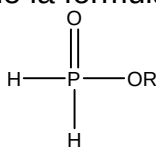
(V)

en la que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es alquilo C₁-C₆,

que comprende los pasos de:

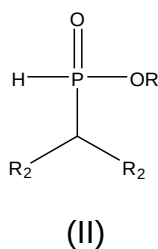
- 15 (a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alquilo C₁-C₆ o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de la fórmula (I)



(I)

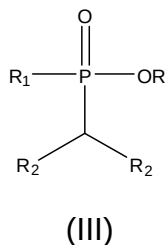
- 20 en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de la fórmula (II):

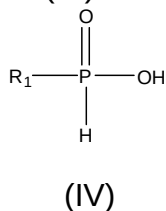


en el que R₂ es O-alquilo;

- 5 (c) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (b) con un agente de alquilación en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula (III):



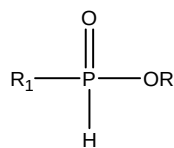
- 10 en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; R₁ es alquilo C₁-C₆; y R₂ es O-alquilo;
- (d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (c) con un ácido para obtener un compuesto de la fórmula (IV):



- 15 en el que R₁ es alquilo C₁-C₆;
- (e) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (d) con un alcohol alquílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de la fórmula (V).

La presente invención además provee un proceso para preparar un compuesto

- 20 de la fórmula (IV):



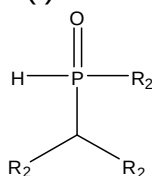
(IV)

en la que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es alquilo C₁-C₆,

5 que comprende los pasos de:

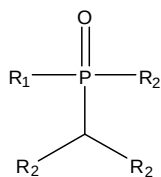
(a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de la fórmula (I):



(I)

10 en el que cada R₂ es O-alquilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación en presencia de una base para obtener el compuesto de la fórmula (II):

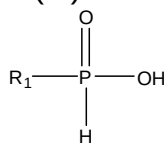


(II)

15

en el que R₁ es alquilo C₁-C₆ o bencilo; y cada R₂ es O-alquilo;

(c) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (b) con un ácido para obtener el compuesto de la fórmula (III):

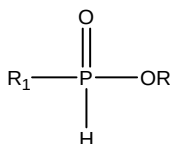


(III)

en el que R_1 es alquilo C_1-C_6 ;

(d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (c) con un alcohol alquilo C_1-C_6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de
 5 deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

La presente invención asimismo provee un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (II)



10

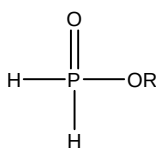
(II)

en el que

R es alquilo C_1-C_6 o bencilo, y R_1 es alquilo C_1-C_6 ,

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alquilo C_1-C_6 o alcohol bencílico
 15 en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (I)



(I)

en el que

20 R es alquilo C_1-C_6 o bencilo; y

(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula (II).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Antes de indicar el presente objeto en cuestión en detalle, puede ser de ayuda señalar las definiciones de determinados términos que se usarán aquí. Salvo definición en contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que el habitualmente conocido por cualquier especialista en la técnica a la que pertenece el objeto en cuestión.

Tal como se usó aquí, el término “mezcla” o “combinación” se refiere, pero sin ser limitante, a una combinación en cualquier forma física, p. ej., una mezcla, solución, aleación o similar.

- 10 El término “un” o “una” tal como se usó aquí incluye el singular y el plural, *salvo establecido específicamente de otro modo*. Por lo tanto, los términos “un”, “una” o “al menos un/a” pueden usarse indistintamente en esta solicitud.

- A lo largo de esta solicitud, las descripciones de diversas realizaciones usan el término “que comprende”; de todos modos, queda sobreentendido para un especialista en la técnica que, en algunas instancias específicas, una realización puede describirse alternativamente usando el término “consistiendo especialmente de” o “consistiendo de.” En cada uno de tales casos, se pretende que los términos “que comprende,” “consistiendo especialmente de,” y “consistiendo de” tengan el mismo significado que cada uno de estos términos hubiera tenido al usarlos en la fase de transición de una reivindicación de la patente.

- A los efectos de una mejor comprensión de las presentes enseñanzas y sin limitar de manera alguna el alcance las enseñanzas, salvo que se haya indicado lo contrario, debe considerarse que todos los números que expresan cantidades, porcentajes o proporciones y otros valores numéricos usados en la

especificación y las reivindicaciones, serán modificados en todos los casos por el término “aproximadamente.” En consecuencia, salvo indicación en contrario, los parámetros numéricos indicados en la especificación siguiente y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar, dependiendo

5 de las propiedades deseadas que se supone obtener. Y, por último, cada parámetro numérico debe ser al menos determinado en vista del número de dígitos significativos informados y mediante la aplicación de técnicas usuales de redondeo. A este respecto, el uso del término “aproximadamente” aquí incluye específicamente $\pm 10\%$ de los valores indicados en el intervalo. Además, los

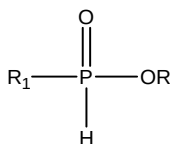
10 puntos finales de todos los intervalos dirigidos al mismo componente o propiedad aquí, incluyen todos los puntos finales, son combinables de manera independiente e incluyen todos los puntos e intervalos intermedios.

Los ésteres de hipofosfito ($\text{ROP}(\text{O})\text{H}_2$) son muy sensibles a la humedad, al aire o el calor y tienden a desproporcionarse y descompensarse.

15 El presente proceso es ventajoso, dado que es muy eficiente, provee un tiempo de reacción corto, bajo costo de producción y procesamiento simplificado, minimizando las dificultades relacionadas con la eliminación de efluentes.

El presente proceso ventajoso, debido a que el proceso es realizado en una solución diluída en agua.

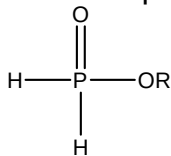
20 La presente invención provee un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (II)



(II)

en la que

R es un alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es alquilo C₁-C₆ que comprende hacer reaccionar en un disolvente no polar el compuesto de la fórmula (I)



(I)

5 en la que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo,

con un agente de alquilación en presencia de una base.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el compuesto de la fórmula (I) se preparó en el mismo disolvente no polar y sin ser aislado del disolvente no polar
10 previo a hacerlo reaccionar con el agente de alquilación en presencia de una base.

En algunas realizaciones, el proceso donde la reacción de alquilación es realizada en el mismo recipiente y en el mismo disolvente no polar que la reacción que prepara el compuesto de la fórmula (I).

15 En algunas realizaciones, el proceso donde R es metilo o *n*-butilo. En algunas realizaciones, el proceso en el que R₁ es metilo.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar es tolueno.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación es un agente de metilación. En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente

20 de metilación es dimetil sulfato.

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base es una o más seleccionada del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio, y diisobutilo sal de amida.

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base es metóxido de sodio.

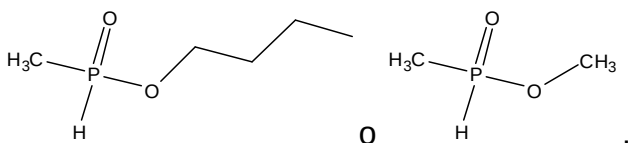
En algunas realizaciones, el proceso en el que la alquilación se realiza en presencia de un agente de transferencia.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de transferencia de fase es Bu_4NX , MeNBu_3X , Aliquat[®] 336, Oct_4NX , Oct_3NMeX , Me_4NX , o Ph_4PX , en el que $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I o HSO_4 .

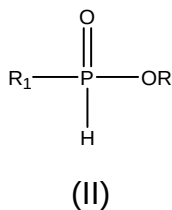
En algunas realizaciones, el proceso en el que la alquilación se realiza en presencia de un agente quelante.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el compuesto producida presenta la estructura



La presente invención asimismo provee un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (II)



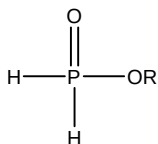
en el que

R es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o bencilo, y

R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alquilo C₁-C₆ o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para dar el compuesto de la fórmula (I),



5

(I)

en el que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; y

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación en presencia de una base,

10 en el que cada paso es realizado en el mismo recipiente en un disolvente no polar, y en el que el producto del paso (a) no es purificado ni aislado antes del paso (b).

En algunas realizaciones, el proceso en el que R es metilo o *n*-butilo. En algunas realizaciones, el proceso en el que R₁ es metilo.

15 En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar es tolueno. En algunas realizaciones, el proceso en el que el ácido es ácido sulfúrico.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación es un agente de metilación. En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de metilación es dimetil sulfato.

20 En algunas realizaciones, el proceso en el que la base es una o más seleccionada del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio, y diisobutilo sal de amida.

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base es metóxido de sodio.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (a) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de un secuestrante de agua, o ambos.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (a) se realiza bajo reflujo en condiciones Dean-Stark.

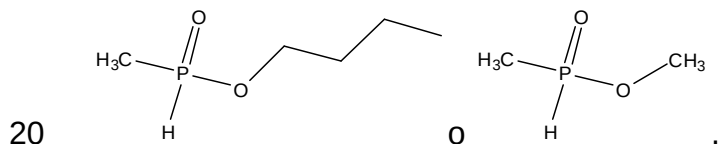
En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de transferencia de fase es Bu_4NX , MeNBu_3X , Aliquat[®] 336, Oct_4NX , Oct_3NMeX , Me_4NX , o Ph_4PX , en el que $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , o HSO_4 .

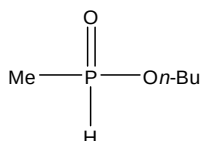
En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) se realiza en presencia de un agente quelante.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el compuesto producido presenta la estructura



En algunas realizaciones, un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (IIa):

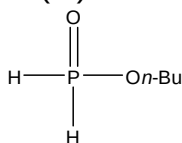


(IIa)

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol *n*-butílico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para

5 obtener el compuesto de la fórmula (Ia)

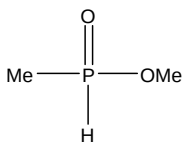


(Ia); y

(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio,

10 en el que cada paso es realizado en tolueno, y en el que el producto del paso (a) no es purificado ni aislado antes del paso (b).

En algunas realizaciones, un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (IIb):

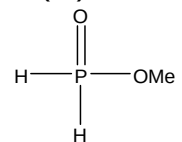


15

(IIb)

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar una solución acuosa de ácido hipofosforoso con alcohol metílico en presencia de ácido sulfúrico en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (Ib)

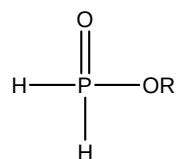


20

(Ib); y

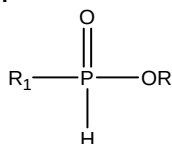
(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con dimetil sulfato en presencia de metóxido de sodio,
 en el que cada paso es realizado en tolueno, y en el que el producto del paso (a) no es purificado ni aislado antes del paso (b).

- 5 En un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir el compuesto de la fórmula (I)



(I)

en el compuesto de la fórmula (II):

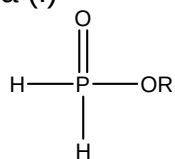


10

(II)

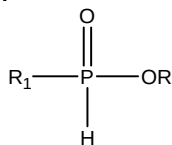
en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, la mejora que comprende convertir el compuesto de la fórmula (I) en el compuesto de la fórmula (II) por medio del proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-15.

- 15 En algunas realizaciones, un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir el compuesto de la fórmula (I)



(I)

en el compuesto de la fórmula (II):



20

(II)

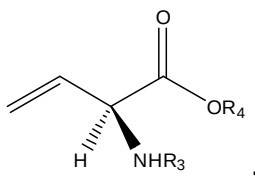
en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, por medio del proceso de la presente invención.

En algunas realizaciones del proceso anterior, que comprende, además:

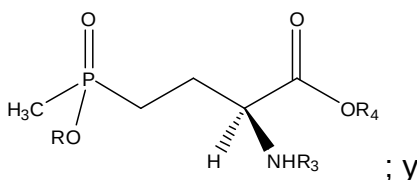
- 5 (b) convertir el compuesto de la fórmula (II) en glufosinato.

En algunas realizaciones del proceso anterior, que comprende, además:

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con un compuesto que presenta la estructura:

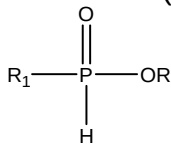


- 10 en el que R₃ es un grupo de protección amina y R₄ es un grupo de protección de ácido carboxílico, para obtener un compuesto que presenta la estructura:



- 15 (c) desproteger el grupo de protección amina R₃, desproteger el grupo de protección de ácido carboxílico R₄ y hidrolizar el grupo alquilo C₁-C₆ o bencilo R del compuesto obtenido en el paso (b) para producir glufosinato.

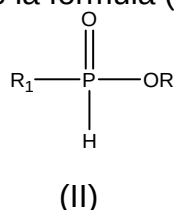
En un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido hipofosforoso en el compuesto de la fórmula (II):



(II)

en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, la mejora que comprende convertir el ácido hipofosforoso en el compuesto de la fórmula (II) por medio del proceso de la presente invención.

Un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido
5 hipofosforoso en el compuesto de la fórmula (II):



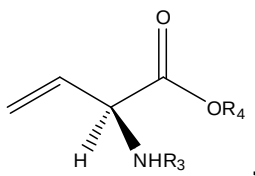
en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, por medio del proceso de la presente invención.

10 En algunas realizaciones del proceso anterior, que comprende, además:

(b) convertir el compuesto de la fórmula (II) en glufosinato.

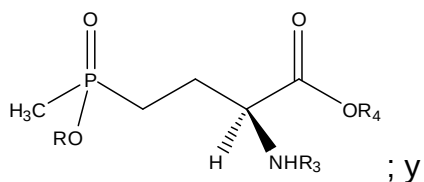
En algunas realizaciones del proceso anterior, que comprende, además:

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con un compuesto que presenta la estructura:



15

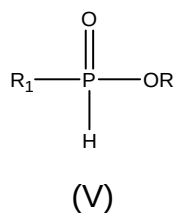
en el que R₃ es un grupo de protección amina y R₄ es un grupo de protección de ácido carboxílico, para obtener un compuesto que presenta la estructura:



(c) desproteger el grupo de protección amina R_3 , desproteger el grupo de protección de ácido carboxílico R_{4x} e hidrolizar el grupo alquilo C_1-C_6 o bencilo R del compuesto obtenido en el paso (b) para producir glufosinato.

La presente invención además provee un proceso para preparar el compuesto

5 de la fórmula (V)

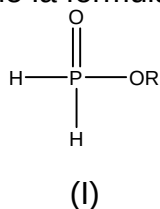


en la que

R es alquilo C_1-C_6 o bencilo, y R_1 es alquilo C_1-C_6 ,

10 que comprende los pasos de:

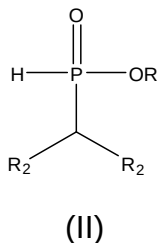
(a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alquilo C_1-C_6 o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de la fórmula (I)



15

en el que R es alquilo C_1-C_6 o bencilo;

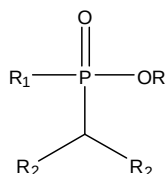
(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de la fórmula (II):



20

en el que R_2 es O-alquilo;

(c) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (b) con un agente de alquilación en presencia de una base para obtener un compuesto de la fórmula (III):

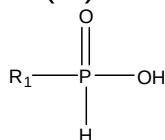


5

(III)

en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; R₁ es alquilo C₁-C₆; y R₂ es O-alquilo;

(d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (c) con un ácido para obtener un compuesto de la fórmula (IV):



10

(IV)

en el que R₁ es alquilo C₁-C₆;

(e) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (d) con un alcohol alquílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de la fórmula (V).

15 En algunas realizaciones, el proceso en el que R es metilo o *n*-butilo. En algunas realizaciones, el proceso en el que R₁ es metilo.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar en el paso (a) y/o el paso (e) es tolueno.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el ácido en el paso (a) y/o el paso

20 (e) es ácido sulfúrico.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación en el paso (c) es dimetil sulfato o cloruro de metilo.

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base en el paso (c) es una o más seleccionada del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio, y diisobutilo sal de amida.

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base en el paso (c) es metóxido de sodio.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (a) y/o el paso (e) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de un secuestrante de agua, o ambos.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (a) y/o el paso (e) se realiza bajo reflujo en condiciones Dean-Stark.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (b) el ortoformiato de trialquilo es ortoformiato de trimetilo o ortoformiato de trietilo.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (c) es realizado en un disolvente polar.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente polar es tetrahidrofurano.

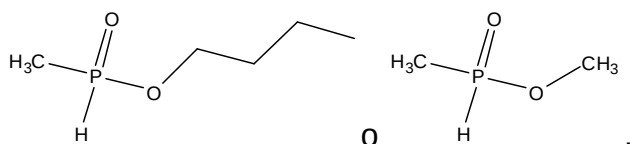
En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (c) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de transferencia de fase es Bu_4NX , MeNBu_3X , Aliquat® 336, Oct_4NX , Oct_3NMeX , Me_4NX , o Ph_4PX , en el que $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , o HSO_4 .

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (c) se realiza en presencia de un agente quelante.

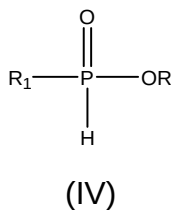
En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.

- 5 En algunas realizaciones, el proceso en el que el compuesto producido presenta la estructura



La presente invención además provee un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IV):

10

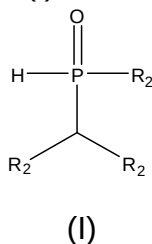


en la que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es alquilo C₁-C₆,

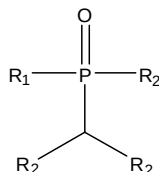
que comprende los pasos de:

- 15 (a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un ortoformiato de trialquilo para obtener el compuesto de la fórmula (I):



en el que cada R₂ es O-alquilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación en presencia de una base para obtener el compuesto de la fórmula (II):

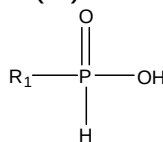


5

(II)

en el que R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o bencilo; y cada R_2 es O-alquilo;

(c) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (b) con un ácido para obtener el compuesto de la fórmula (III):



10

(III)

en el que R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

(d) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (c) con un alcohol alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación en un disolvente no polar para obtener el compuesto de la fórmula (IV).

15

En algunas realizaciones, el proceso en el que R es metilo o *n*-butilo. En alguna realización, el proceso en el que R_1 es metilo.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (a) el ortoformiato de trialquilo es ortoformiato de trimetilo o ortoformiato de trietilo.

20

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base en el paso (b) es una o más seleccionada del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio, y diisobutilo sal de amida.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación en el
5 paso (b) es dimetil sulfato.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) es realizado en un disolvente no polar.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar es tolueno.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación en el
10 paso (b) es cloruro de metilo.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) es realizado en un disolvente polar.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente polar es tetrahidrofurano.

15 En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de transferencia de fase es Bu_4NX , MeNBu_3X , Aliquat[®] 336, Oct_4NX , Oct_3NMeX , Me_4NX , o Ph_4PX , en el que $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , o HSO_4 .

20 En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) se realiza en presencia de un agente quelante.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el ácido en el paso (d) es ácido
25 sulfúrico.

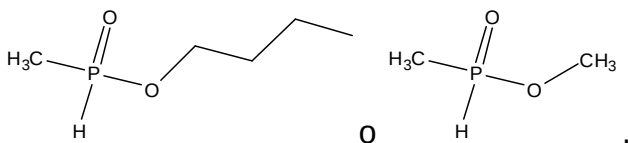
En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar en el paso (d) es tolueno.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (d) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de secuestrante de agua o ambos.

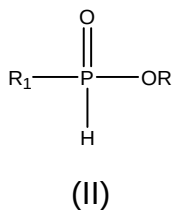
En algunas realizaciones, el proceso en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (d) se realiza bajo reflujo en condiciones Dean-Stark.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el compuesto producido presenta la estructura



La presente invención asimismo provee un proceso para preparar el compuesto de la fórmula (II)

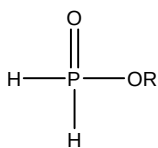


en el que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo, y R₁ es alquilo C₁-C₆,

que comprende los pasos de:

(a) hacer reaccionar ácido hipofosforoso con un alquilo C₁-C₆ o alcohol bencílico en presencia de un ácido en condiciones de deshidratación para obtener el compuesto de la fórmula (I)



(I)

en el que

R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; y

- 5 (b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en el paso (a) con un agente de alquilación en presencia de una base para dar el compuesto de la fórmula (II).
En algunas realizaciones, el proceso en el que R es metilo o *n*-butilo. En algunas realizaciones, el proceso en el que R₁ es metilo.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente en el paso (a) es un
- 10 disolvente no polar.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar es tolueno.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el ácido en el paso (a) es ácido sulfúrico.
En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (b) el agente de
- 15 alquilación es un agente de metilación.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación en el paso (b) es dimetil sulfato.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) es realizado en un disolvente no polar.
- 20 En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente no polar es tolueno.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de alquilación es cloruro de metilo.
En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) es realizado en un disolvente polar.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el disolvente polar es tetrahidrofurano.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (b) la base es una o más seleccionada del grupo que comprende metóxido de sodio, hidruro de sodio,
5 y diisobutilo sal de amida.

En algunas realizaciones, el proceso en el que la base es metóxido de sodio.

En algunas realizaciones, el proceso en el que en el paso (a) las condiciones de deshidratación comprenden calentamiento, la presencia de secuestrante de agua, o ambos.

10 En algunas realizaciones, el proceso en el que el secuestrante de agua es cloruro de calcio, sulfato de sodio, sulfato de calcio, sulfato de magnesio o cribas moleculares.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (a) se realiza bajo reflujo en condiciones Dean-Stark.

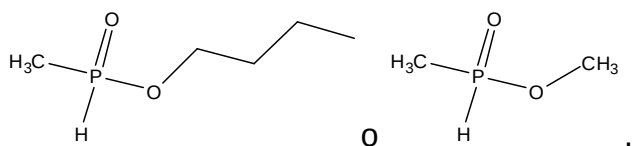
15 En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) se realiza en presencia de un agente de transferencia de fase.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente de transferencia de fase es Bu_4NX , MeNBu_3X , Aliquat® 336, Oct_4NX , Oct_3NMeX , Me_4NX , o Ph_4PX , en el que $\text{X}=\text{Cl}$, Br , I , o HSO_4 .

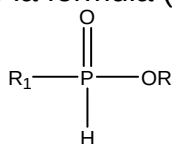
20 En algunas realizaciones, el proceso en el que el paso (b) se realiza en presencia de un agente quelante.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el agente quelante es 18-corona-6, 15-corona-5, 12-corona-4 o PEG-400.

En algunas realizaciones, el proceso en el que el compuesto producido presenta
25 la estructura



En un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido hipofosforoso en el compuesto de la fórmula (II):

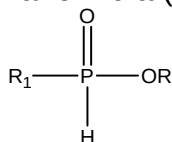


5

(II)

en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo y R₁ es metilo, la mejora que comprende convertir el ácido hipofosforoso en el compuesto de la fórmula (II) por medio del proceso de la presente invención.

10 Un proceso para preparar glufosinato que comprende convertir ácido hipofosforoso en el compuesto de la fórmula (II):



(II)

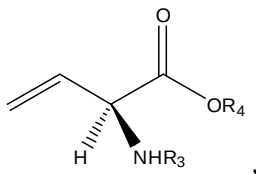
15 en el que R es alquilo C₁-C₆ o bencilo; y R₁ es metilo, por medio del proceso de la presente invención.

En algunas realizaciones del proceso que antecede, que comprende, además:

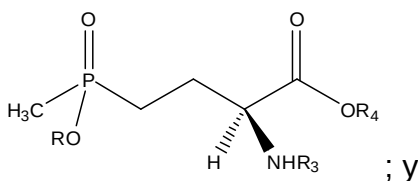
(b) convertir el compuesto de la fórmula (II) en glufosinato.

En algunas realizaciones del proceso que antecede, que comprende, además:

20 (b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con un compuesto que presenta la estructura:



en el que R_3 es un grupo de protección amina y R_4 es un grupo de protección de ácido carboxílico, para obtener un compuesto que presenta la estructura:



5

(c) desproteger el grupo de protección amina R_3 , desproteger el grupo de protección de ácido carboxílico R_{4x} e hidrolizar el grupo alquilo C_1-C_6 o bencilo R para producir glufosinato.

En una realización, el paso de esterificación es realizado a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C, de modo más preferible de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

En una realización, la reacción de esterificación es realizado a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C, de modo más preferible de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

En una realización, la reacción de ácido hipofosforoso con alcohol es realizada a una temperatura de aproximadamente 25°C a aproximadamente 50°C, de modo más preferible de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C.

En una realización el proceso de la presente invención comprende el paso de proteger el ácido hipofosforoso.

En una realización el proceso de la presente invención comprende el paso de proteger el alquiléster del ácido hipofosforoso.

En una realización del proceso en el que el paso de esterificación se realiza justo antes del paso de alquilación, la reacción de alquilación es realizada en el mismo disolvente usado en el paso de esterificación.

En una realización del proceso en el que el paso de esterificación se realiza justo
5 antes del paso de alquilación, el paso de alquilación es realizado en el mismo disolvente usado en el paso de esterificación.

En una realización del proceso en el que el paso de esterificación se realiza justo antes del paso de alquilación, la reacción con el agente de alquilación es realizado en el mismo disolvente usado en el paso de esterificación.

10 En una realización, el producto que es obtenido de la reacción del ácido hipofosforoso con alcohol no es aislado antes de la reacción con el agente de alquilación.

En una realización el producto que es obtenido por la reacción de esterificación no es aislado antes de la reacción de alquilación.

15 En alguna realización, la reacción con el agente de alquilación es realizada en presencia de un agente quelante.

En una realización la reacción de alquilación es realizada en presencia de un agente quelante.

En algunas realizaciones, la reacción de alquilación es realizada en presencia
20 de uno o más agentes de transferencia de fase.

Los agentes de alquilación usados en uno cualquiera de los procesos revelados precedentemente incluyen, pero sin constituir limitación alguna, dimetil sulfato, halocarbonos, yodometano, clorometano, bromometano y un haluro de alquilo.

En una realización, la reacción con el agente de alquilación es realizada en presencia de una base. En una realización, la reacción de alquilación es realizada en presencia de una base.

En una realización, la base comprende al menos una base orgánica o al menos
5 una base inorgánica.

Las bases inorgánicas pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, hidruro de sodio, Na [sodio metálico], NaOH, y K_2CO_3 .

Las bases orgánicas pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, MeONa, MeONa/MeOH (solución al 30 %), 4-dimetiloaminopiridina (DMAP),
10 diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), ter.-butóxido de potasio (t-BuOK), ter.-butóxido de sodio (t-BuONa), piridina, 2-picolina, NaH, Et_3N , i- Pr_2NEt , alquilo-O metal, KH, alquil litio, alquil MgX, $NaNH_2$, y diisopropilamida de litio (LDA).

En una realización, la reacción del ácido hipofosforoso con alcohol es realizada
15 en presencia de un ácido.

En una realización, el proceso/paso de esterificación es realizado en presencia de un ácido.

En una realización, el ácido comprende al menos un ácido orgánico o al menos un ácido inorgánico.

20 Los ácidos inorgánicos pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico.

Los ácidos orgánicos pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometansulfónico.

Un agente quelante útil mencionado aquí a título de ejemplo incluye, sin
25 limitación, éteres corona.

El alcohol alquílico puede incluir, pero sin constituir limitación alguna, uno o más de metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol hexanol.

En una realización, la reacción de ácido hipofosforoso con alcohol se realiza en un disolvente no polar.

- 5 En una realización el proceso/paso de esterificación se realiza en un disolvente no polar.

En una realización, la reacción de ácido hipofosforoso con alcohol se realiza en presencia de un componente de deshidratación de agua.

- 10 En una realización el proceso/paso de esterificación se realiza en presencia de un componente de deshidratación de agua.

En una realización el componente de deshidratación de agua es un azeótropo de un disolvente no polar y agua.

- 15 En una realización, el disolvente no polar puede incluir, sin limitación alguna, uno o más de los siguientes: ciclohexano, xileno, benceno, tolueno, metil etil cetona y metil isobutil cetona (MIBK).

En una realización, el agua extraída de la reacción es recolectada en una trampa Dean-Stark llena de tolueno excedente.

En una realización el secuestrante de agua es un agente desecante.

- 20 Un ejemplo de agentes desecantes útiles aquí incluye, sin limitación alguna, cloruro de calcio (CaCl_2), sulfato de sodio (Na_2SO_4), sulfato de calcio (CaSO_4 , también conocido como Drierite), sulfato de magnesio (MgSO_4) o cribas moleculares.

- 25 En una realización, la reacción de ácido hipofosforoso con alcohol es realizado en una solución al 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % de ácido hipofosforoso en agua.

En una realización el proceso/paso de esterificación es realizado en una solución de 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % solución de ácido hipofosforoso en agua.

En una realización, el proceso/paso de esterificación es realizado con ácido hipofosforoso anhidro.

En una realización, el ácido hipofosforoso se presenta en forma anhidra.

En una realización de cualquiera de los procesos revelados, la reacción de ácido hipofosforoso es una solución al 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 % o 10 % de ácido hipofosforoso en agua.

En una realización de cualquiera de los procesos revelados, el ácido hipofosforoso se presenta en forma anhidra.

En una realización el disolvente no polar comprende tolueno en presencia de un reactivo para el grupo de protección hidroxilo.

En algunas realizaciones, la reacción con ortoformiato de alquilo es para la protección del ácido hipofosforoso y/o del alquiléster del ácido hipofosforoso.

Los grupos de protección pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, ortoformiato de alquilo, ortoacetato de alquilo, MeOH, EtOH, PrOH, i-PrOH, BuOH, i-BuOH, sec-BuOH, t-BuOH.

Los grupos de protección pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna Me, Et, Pr, i-Pr, BuO, i-Bu, sec-Bu, t-Bu, o CH(OMe)₂.

En una realización, la reacción del ácido hipofosforoso con el alcohol alquílico o bencílico es realizada a una temperatura de aproximadamente -60 °C a aproximadamente 100 °C, de modo más preferible de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C.

En una realización, el paso de esterificación/reacción es realizado a una

temperatura de aproximadamente -60 °C a aproximadamente 100 °C, de modo más preferible de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 90 °C.

En una realización, el paso de alquilación es realizado a una temperatura de aproximadamente -75 °C a aproximadamente 15 °C, de modo más preferible de
5 aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C.

En una realización, el paso de esterificación es realizado a una presión de aproximadamente 275 mbar a aproximadamente 630 mbar.

En una realización, la proporción molar entre el ácido hipofosforoso y el alcohol es de aproximadamente 1:4 a 1:10.

10 En alguna realización, la reacción con el agente de alquilación incluye el uso de un co-disolvente.

En una realización el paso de alquilación/reacción incluye el uso de un co-disolvente.

Los co-disolventes pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, n-BuOH,
15 Me-tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, ter.-butiléter de metilo (MTBE), dioxano y dimetilformamida (DMF).

En alguna realización, la reacción de alquilación es realizada en disolvente polar.

Los disolventes polares pueden incluir, pero sin constituir limitación alguna, n-BuOH, Me-tetrahidrofurano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, ter-butyléster de metilo,
20 dioxano y dimetilformamida.

En algunas realizaciones, la reacción con el agente de alquilación incluye un agente quelante y uno o más agentes de transferencia de fase.

En una realización el paso de alquilación/reacción incluye un agente quelante y uno o más agentes de transferencia de fase.

Los ejemplos de agentes quelantes y de agentes de transferencia de fase útiles aquí incluyen, sin limitación alguna, uno o más de Bu₄NX, MeNBu₃X, Aliquat ® 336, Oct₄NX, Oct₃NMeX, Me₄NX, Ph₄PX, PEG-400, y 18-corona-6, donde X=Cl, Br, I o HSO₄.

- 5 En una realización, se obtiene glufosinato mediante hidrólisis, esterificación o alquilación del compuesto (II) para obtener glufosinato.

En otra realización más, el producto de uno cualquiera de los procesos revelados puede ser aislado de la mezcla de reacción por medio de cualquiera de las técnicas convencionales bien conocidas en la técnica. Tales técnicas de
10 aislación pueden incluir, sin limitación, uno o más de las siguientes: concentración, extracción, precipitación, enfriamiento, filtración, cristalización y centrifugación, seguido de secado.

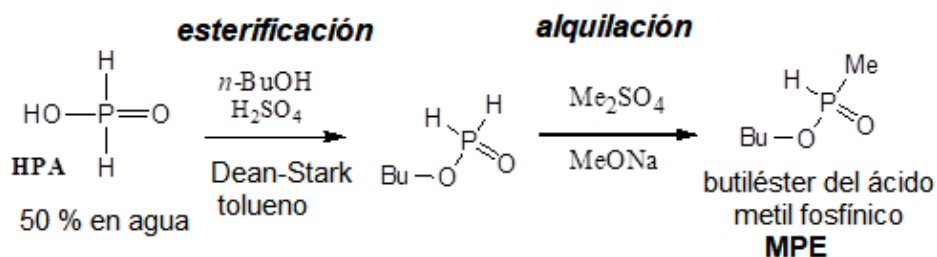
En otra realización más, el producto de una cualquiera de los procesos revelados puede ser purificado opcionalmente por medio de cualquiera de las técnicas
15 convencionales conocidas en la técnica. Tales técnicas de purificación pueden incluir, sin limitación, una o más de las siguientes: precipitación, cristalización, suspensión, lavado en un disolvente adecuado, filtración a través de una columna de lecho empacado, disolución en un disolvente apropiado y re-precipitación mediante la adición de un segundo disolvente en el que el
20 compuesto es insoluble o cualquier combinación de estas.

Los siguientes ejemplos ilustran la práctica del presente objeto en cuestión en varias de sus realizaciones, pero no deben considerarse limitantes del alcance del presente objeto de la invención. Otras realizaciones serán evidentes para un especialista en la técnica a partir de la consideración de la especificación y los
25 ejemplos. Se pretende que la especificación, incluyendo los ejemplos, se

consideren solo a título de ejemplo, sin limitar el alcance y el espíritu del presente objeto en cuestión.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis esterificación-alquilación en un solo recipiente



5

Reacción de esterificación:

Se mezclaron ácido hipofosforoso [HPA] (51,3 % en peso en agua) 48,0 g (0,374 moles, 1,0 eq.), n-Butanol 123,0 g (173 moles, 4,63 eq.), 246 ml de tolueno y 0,192 g de ácido sulfúrico y se refluxó al vacío, con remoción continua de agua mediante el dispositivo Dean-Stark durante 12 horas. El final de la reacción se alcanza cuando se discontinúa la separación de agua y la proporción es >1

10

$$\text{proporción} = \frac{\text{superficie de muestra}}{\text{peso de la muestra (mg)}} \cdot$$

La superficie de la muestra es determinada del cromatograma CG. El intervalo de peso de la muestra es de aproximadamente 600 - 800 mg.

15 El próximo paso (alquilación) se realiza directamente en el mismo recipiente de reacción.

Reacción de alquilación:

Bajo una atmósfera de gas N₂ seco, se adicionaron 34,1 g (0,271 moles, 1,5 eq.) de dimetil sulfato al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, y a la suspensión de metóxido de sodio 26,7 g (0,469 moles, 1,3 eq.), preparada en 267 ml se adicionó tolueno en porciones entre -5 a -10 °C. Después

20

La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotativo bajo vacío (10 mbar) a 30 °C. El concentrado se destiló fraccionadamente usando la columna de Vigreux, bajo presión reducida (8 mbar): 1-fracción (corrida anterior) a 48 °C (en mezcla de destilación); 2-fracción (producto) a 71 - 81 °C (en vapores). El producto residual se obtuvo como líquido incoloro con CG; pureza >90 %.

El resultado aislado de MPE = 40 % (a partir de HPA).

protección **alquilación** **hidrolisis** **esterificación**

HPA puro

CH(OMe)_3 (2 eq)
 H_2SO_4 (0.01 eq)
MeOH

1

MeCl (3 eq)
 MeONa (1.05 eq)
0 °C - 40 °C

2

HCl , 6M

3
ácido metil fosfinico

ROH

MPE
R=Me, Bu

Preparación de MPE [metanofosfinito de butilo] a partir de HPA puro [ácido hipofosforoso]

Procedimiento del primer paso [esterificación/protección]:

20 A un matraz que contiene 5 ml de metanol se adicionó una gota de ácido sulfúrico
fumante (~0,05 g) seguido de 4,0 g de HPA anhidro. La solución resultante se

agitó durante 30 min antes de adicionar ortoformiato de trimetilo [TMOF] (12,7 g) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. El espectro RMN de ^{31}P de la mezcla de reacción en bruto indicó la conversión completa del material de partida y la presencia de 92 % del producto principal 1 ((dimetoximetil)-H-fosfinato de metilo).

Procedimiento del segundo paso [alquilación]:

Después de la preparación de (dimetoximetil)-H-fosfinato de metilo **1**, se eliminaron todos los volátiles al alto vacío a temperatura ambiente (22 °C) durante 3 h. Luego se adicionó THF (0,2 ml) y el recipiente de reacción se enfrió con nitrógeno líquido. Se condensó MeCl (3 equiv.) en el matraz, se adicionó MeONa sólido (1,05 equiv.) en una porción. El recipiente de reacción se selló con una tapa de teflón y se permitió calentar a temperatura ambiente. Poco después de discontinuar el enfriado, se produjo un precipitado blanco y la mezcla de reacción se calentó a 30-40 °C por la reacción exotérmica. Se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se analizó mediante RPM de ^{31}P , lo que indicó la conversión cuantitativa virtual de H-fosfinato **1** en el producto metilado meta **2** y una pureza de 92-94 %.

Procedimiento del tercer paso [hidrolisis]:

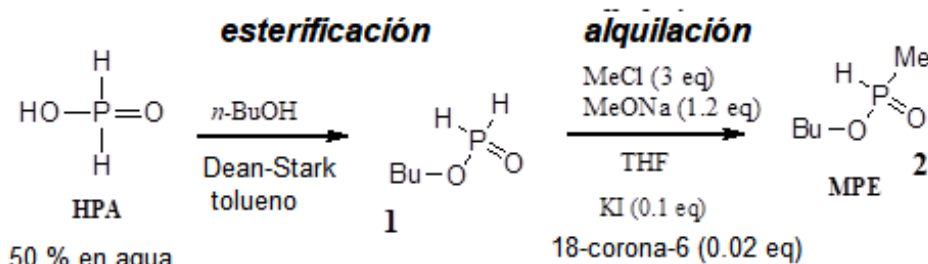
Se calentó (dimetoximetil)metil fosfinato de metilo (**2**, 0,3 g) a reflujo en HCl 6M concentrado (0,5 ml) durante 1 h. El RPM de ^{31}P indicó la hidrolisis completa del material de partida y la formación de **3** con un resultante del 96 %.

Procedimiento del cuarto paso [esterificación]:

La mezcla de reacción después del paso de hidrolisis se diluyó con alcohol [metanol o *n*-butanol] (hasta 1:10) y se adicionó tolueno (el doble de la cantidad de alcohol). La mezcla resultante se sometió a reflujo con un dispositivo Dean-

Stark por hasta 8 h. El correspondiente metiléster se obtuvo con un resultante del 20 %, mientras que el *n*-butil éster MPE se obtuvo con un resultante del 70 %

Ejemplo 3: Síntesis de esterificación-alquilación en dos recipientes



5

Preparación de MPE [metanofosfinito de butilo] a partir de HPA [ácido hipofosforoso] 50 % en agua.

Procedimiento del primer paso [esterificación]:

Se equipó un matraz de base redonda y dos bocas con un tapón de goma, un
 10 agitador magnético y un cabezal Dean-Stark con un condensador y entrada de argón en la parte superior. El matraz se cargó con una solución acuosa al 50 % de ácido hipofosforoso (19,8 g, 0,15 mol, 1 equiv.), *n*-butanol (55 ml, 0,6 mol, 4 equiv.) y tolueno (100 ml) y se sustituyó el tapón de goma por un tapón de vidrio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4h. Luego se enfrió a
 15 temperatura ambiente, se reemplazó el dispositivo Dean-Stark por un tapón y la solución obtenida se colocó en el refrigerador. EL RMN de ³¹P indicó un resultante del 90 % de H, H-fosfinato de butilo **1** con aproximadamente 10 % del material de partida (HPA) aún presente en la mezcla.

Procedimiento del segundo paso [alquilación]:

20 La solución madre (PhMe/*n*-BuOH) de H,H-fosfinato de butilo **1** (37,0 ml, ~36 mmol, 1 equiv.) se concentró al vacío (0,05 mmHg) a temperatura ambiente

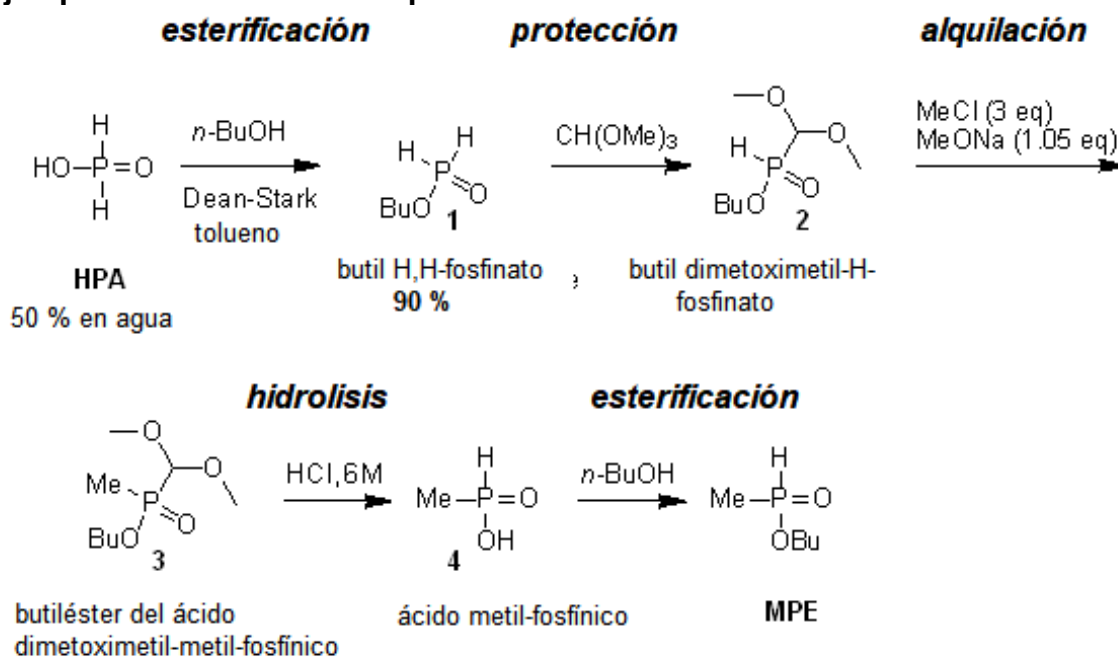
durante 2 h. El residuo se disolvió en THF seco (20 ml) y se adicionó KI (0,60 g, 0,1 equiv.) al recipiente de reacción seguido por 18-corona-6 (0,19 g, 0,02 equiv.). La mezcla resultante luego se enfrió a -80°C y se condensó MeCl (5,5 g, 3 equiv.) en el matraz. La mezcla de reacción se calentó a -50°C y se adicionó la suspensión de MeONa (0,32 g, 1,2 equiv.) en 20 ml de THF en una sola porción. La mezcla resultante se selló y se mantuvo bajo agitación durante la noche (la mezcla tardó ~3-4 h para calentarse a 0 °C). Al día siguiente (después de ~18 h) se enfrió el matraz de reacción a -20°C a fin de reducir la presión excesiva de MeCl y se toma una alícuota de las mediciones de RMN. Luego la reacción se desactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. acuoso (10 ml) y agua (10 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con éter (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ sat. acuoso (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después de 2 horas, se separaron los sólidos por filtración y se lavaron cuidadosamente con éter. La solución etérea se concentró al vacío (20 mmHg) y se co-evaporó con n-pentano varias veces a fin de eliminar las trazas de disolventes. El producto en bruto resultante se obtuvo en forma de líquido de color amarillo pálido (4,15 g). El RMN de ³¹P indicó un resultante del 48 % de MPE.

Procedimiento alternativo del segundo paso [alquilación]:

Después de la preparación de (dimetoximetil)-H-fosfinato de metilo **1**, se eliminaron todos los volátiles al alto vacío y a temperatura ambiente (22 °C) durante 3 h. Luego se adicionó THF (0,2 ml / 1 mmol) y el recipiente de reacción se enfrió con nitrógeno líquido. Se condensó MeCl (3 equiv.) en el matraz, se adicionó MeONa sólido (1,05 equiv.) en una sola porción. El recipiente de reacción se selló con una tapa de teflón y se permitió calentar a temperatura

ambiente. Poco después de discontinuar el enfriado, se produjo un precipitado blanco y la mezcla de reacción se calentó a 30-40 °C por la reacción exotérmica. Se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se analizó mediante RPM de ^{31}P , lo que indicó la conversión cuantitativa virtual de H-fosfinato **1** en el producto metilado meta **2** y 92-94 % de pureza.

Ejemplo 4: esterificación-alquilación-reesterificación



Preparación de MPE [metanofosfinita de butilo] a partir de HPA [ácido hipofosforoso] 50 % en agua.

10 Procedimiento del primer paso [esterificación]:

Se equipó un matraz de base redonda y dos bocas con un tapón de goma, un agitador magnético y un cabezal Dean-Stark con un condensador y entrada de argón en la parte superior. El matraz se cargó con una solución acuosa al 50 % de ácido hipofosforoso (19,8 g, 0,15 mol, 1 equiv.), *n*-butanol (55 ml, 0,6 mol, 4 equiv.) y tolueno (100 ml), y el tapón de goma se reemplazó por un tapón de

vidrio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Luego se enfrió a temperatura ambiente, el dispositivo Dean-Stark se sustituyó por un tapón y la solución obtenida se colocó en el refrigerador. El RMN de ^{31}P indicó un resultante del 90 % de H,H-fosfinato de butilo **1** con aproximadamente 10 % del material de partida (HPA) aún presente en la mezcla.

Procedimiento del segundo paso [protección]:

A un matraz que contiene (PhMe/n-BuOH) solución de H,H-fosfinato de butilo **1** (70,0 ml, 0,07 mol, 1 equiv.), bajo una atmósfera de gas N_2 seco, se adicionó ortoformiato de trimetilo [TMOF](12 g, 1,6 eq) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 h. El espectro RMN de ^{31}P de la mezcla en bruto mostró una conversión completa del H,H-fosfinato de butilo **1** en el material blanco dimetoximetil-H-fosfinato de butilo **2** y 94 % de pureza.

Procedimiento del tercer paso [alquilación]:

Después de la preparación de (dimetoximetil)-H-fosfinato de butilo **1**, se eliminaron todos los volátiles al alto vacío a temperatura ambiente (24 °C) durante 4 h. El residuo se disolvió en THF seco (40 ml) y el recipiente de reacción se enfrió con nitrógeno líquido. Se condensó MeCl (3 equiv.) en el matraz y se adicionó MeONa sólido (1,05 equiv.) en una sola porción. El recipiente de reacción se selló con una tapa de teflón y se permitió calentar a temperatura ambiente. Poco después de discontinuar el enfriado, se produjo un precipitado blanco y la mezcla de reacción se calentó a 30-40 °C por la reacción exotérmica. Se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se analizó mediante RPM de ^{31}P , lo que indicó la conversión cuantitativa virtual de H-fosfinato **2** en el producto metilado meta **3** y 93 % de pureza.

Procedimiento del cuarto paso [hidrolisis]:

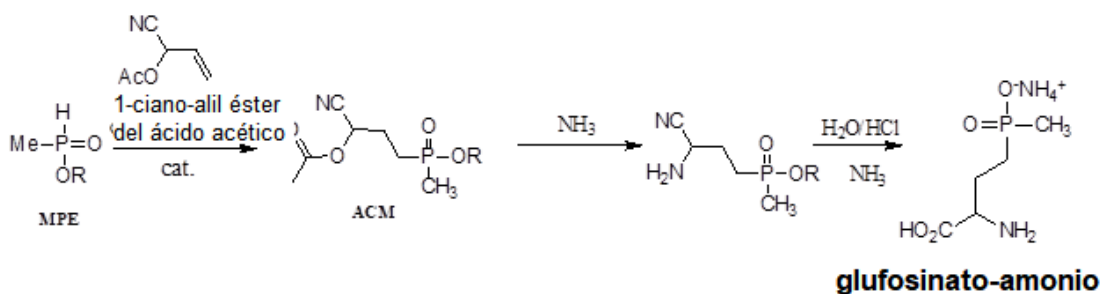
Se calentó butiléster del ácido dimetoximetil-metil-fosfínico (**3**, 13 g) a reflujo en HCl 6M concentrado (50 ml) durante 1 h. El RMN de ^{31}P indicó la hidrólisis completa del material de partida y la formación de ácido metil-fosfínico **4** con un resultante del 96 %.

5 Procedimiento del quinto paso [esterificación]:

La mezcla de reacción después del paso de hidrólisis se diluyó con *n*-butanol (70 ml) y se adicionó tolueno (el doble de la cantidad de alcohol). La mezcla resultante se sometió a reflujo con un dispositivo Dean-Stark por hasta 8 h. El butiléster correspondiente MPE se obtuvo con un resultante del 65 %.

10 **Ejemplo 5: síntesis de glufosinato a partir de MPE**

Se preparó glufosinato de amonio a partir de butiléster del ácido metil-fosfínico (MPE) por medio del siguiente esquema general:



Primero, se hace reaccionar MPE con acroleína y acetato de cianohidrina (véase, por ejemplo, los documentos EP0011245, US4521348, US4599207) y luego, el producto ACM obtenido además se hace reaccionar con amonio, seguido de hidrólisis ácida y la formación del producto sal de amonio.

Mientras que el presente objeto de la invención se mostró y se describió con referencia a las realizaciones preferidas de la misma, para los especialistas en la técnica es evidente que pueden introducirse muchas alternativas, modificaciones y variaciones, sin apartarse del espíritu y del alcance de la

invención. En consecuencia, se pretende incluir todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que se incluyen en el espíritu y el amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas.

5 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta especificación se incorporan aquí en su totalidad a título de referencia en la especificación, con el mismo alcance que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se hubiera indicado específica e individualmente aquí a título de referencia.

DISCUSIÓN

10 Existe una necesidad de desarrollar un proceso de síntesis mejorado para producir el intermedio alquiléster del ácido metilfosfínico que es útil para la síntesis del herbicida glufosinato.

15 Todas las vías de síntesis mencionadas presentan el mismo material de partida común – HPA, que es económico, muy usual y sencillo de manipular (solución acuosa al 50 %).

El proceso aquí descrito se basa en los materiales de partida simples, económicos y disponibles comercialmente, empleando una ruta de síntesis conveniente y directa sin necesidad de un equipamiento sofisticado. La síntesis propuesta puede aplicarse fácilmente en la manufactura de glufosinato a escala industrial. El proceso aquí descrito es ventajoso para el medio ambiente, debido a la minimización de la producción de residuos y al tratamiento de estos. Los reactivos usados en el proceso descrito son muy sencillos de manipular, reduciéndose así los riesgos en las instalaciones de manufactura y reduciendo la inversión de dinero requerida para el manipuleo de productos químicos peligrosos en la planta. Se descubrió que la síntesis de alquiléster del ácido

20

25

metilfosfínico mediante un proceso de la presente invención puede mejorar de modo significativo la conversión y el resultante aislado del producto deseado.

Mediante el uso del disolvente no polar en la síntesis de esterificación-alquilación de un solo recipiente es muy efectivo, debido a que la síntesis parte de una

5 solución de HPA en agua que es económica y de manipulación sencilla. De esta manera, no existe necesidad de preparar HPA puro que es inestable y peligroso. El agua es eliminada azeotrópicamente en el transcurso de la reacción, mientras la reacción procede tranquilamente. No es necesario aislar el producto del primer paso de esterificación y el paso de alquilación se realiza en el mismo recipiente,
10 usando el mismo sistema disolvente. La recuperación de los disolventes mencionados puede realizarse de manera muy sencilla, reduciéndose así el costo de producción.

Las reacciones involucradas en las vías de síntesis descritas son fáciles de realizar y no requieren un equipamiento sofisticado. Los procesos descritos
15 pueden incrementarse sin dificultades hasta alcanzar la escala de manufactura. Los intermedios sintetizados y sus mezclas son relativamente inocuas y convenientes para su manipuleo.

REFERENCIAS

Patente estadounidense N.º 9.035.083 B2, emitida el 19 de mayo de 2015
20 (Montchamp et al.);

Patente estadounidense N.º 6.815.558 B1, emitida el 9 de noviembre de 2004 (Weferling et al.);

Patente estadounidense N.º 6.806.383 B1, emitida el 19 de octubre de 2004 (Weferling et al.);

Patente estadounidense N.º 5.734.072 A, emitida el 31 de marzo de 1998 (Kleiner);

Patente estadounidense N.º 4.599.207, emitida el 8 de julio de 1986 (Lachhein et al.);

- 5 Patente estadounidense N.º 4.521.348, emitida el 4 de junio de 1985 (Finke et al.);

Patente Europea N.º EP 0011245 B1, confirmada el 14 de septiembre de 1983 (Hoechst Aktiengesellschaft);

- 10 Publicación de solicitud de patente china N.º CN102351900 A, publicada el 15 de febrero de 2012 (JIANGSU YOUTH CHEMICAL CO LTD et al.);

Publicación de solicitud de patente china N.º CN103435643 A, publicada el 11 de diciembre de 2013 (PRESAFER QINGYUAN PHOSPHOR CHEMICAL COMPANY LTD).