

Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos**Oxicloreto de Fósforo (POCl₃) (CAS 10025-87-3)****Fernandes, F.; Bulhões Pedreira, J. G.****Rev. Virtual Quim.*, 2016, XX (XX), no prelo. Data de publicação na Web: 25 de outubro de 2016<http://rvq.sbq.org.br>**Phosphorous Oxychloride (POCl₃) (CAS 10025-87-3)**

Abstract: Phosphorus oxychloride (POCl₃) is a colorless liquid, with a molar mass of 153.33 g/mol and 1.645 g/mL in density. Its handling and disposal must be done carefully because it reacts violently with water forming phosphoric acid and hydrochloric acid. This reagent is extremely versatile and it is used from the production of flame-retardants to intermediates to drugs. The present article describes many techniques for the production of POCl₃, from its halides derivatives (PX₃), phosphorous oxides or even by residual recovery.

Keywords: Phosphorous oxychloride; phosphoryl chloride; industrial scale production.

Resumo

Oxicloreto de fósforo (POCl₃) é um líquido incolor, de massa molar 153,33 g/mol e densidade 1,645 g/mL. Seu manuseio e descarte deve ser feito com cuidado, pois, reage violentamente com água formando ácido fosfórico e ácido clorídrico. Este reagente é extremamente versátil, sendo utilizado desde a fabricação de retardadores de chamas até intermediários para a produção de fármacos. No presente artigo são apresentadas diversas técnicas para sua obtenção, podendo partir dos seus derivados haletos (PX₃), óxidos de fósforo (V) ou até mesmo por recuperação residual.

Palavras-chave: Cloreto de fosforila; oxicloreto de fósforo; preparação em escala industrial.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Avenida Carlos Chagas Filho, 373 - bloco L, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

✉ jugalvez@gmail.com

DOI:

Oxicloreto de Fósforo (POCl₃) (CAS 10025-87-3)

Flávia F. da Silveira,^a Júlia G. B. Pedreira^{b,*}

^a Fundação Osvaldo Cruz, Departamento de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos, Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, 21041-250, Brasil.

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas, Avenida Carlos Chagas Filho, 373 - bloco L, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.

* jugalvez@gmail.com

Recebido em 23 de julho de 2015. Aceito para publicação em 3 de outubro de 2016

O cloreto de fosforila, ou oxicloreto de fósforo tem fórmula molecular POCl₃, e é um líquido incolor com odor marcante. Sua massa molecular é 153,33 g/mol, seu ponto de fusão, 1,25 °C e seu ponto de ebulição, 105,8 °C. Tem densidade 1,645 g/mL e pH 1 a 20 °C.^{1,2}

Apesar de ser estável em até 300°C, ele reage violentamente com água, formando ácido clorídrico e ácido fosfórico e, portanto, seu manuseio deve ser realizado com extremo cuidado. Numa escala industrial, isso representa uma desvantagem da utilização do oxicloreto de fósforo. Além disso, o POCl₃ é corrosivo, tóxico por inalação e ingestão e pode provocar queimaduras^{1,2} (valores de

doses letais: DL₅₀(oral) = 36mg/Kg e DL₅₀ (inalação) = 0,197 mg/L).

Oxicloreto de fósforo (Figura 1) pode ser utilizado para o preparo de gases perigosos. Portanto, sua produção e exportação é rigorosamente controlada ao abrigo da Convenção sobre Armas Químicas Internacional (1993).³ O POCl₃ também está listado como precursor de armas na Convenção sobre Armas Químicas. Por isso ele está incluído na lista de produtos controlados pelo Ministério do Exército, que fiscaliza a aquisição, importação e sua distribuição no Brasil. Isso dificulta o acesso de pesquisadores, laboratórios de pesquisa e indústrias químicas a esse reagente químico.

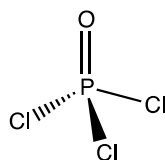


Figura 1. Representação da molécula de POCl₃

Apesar de ser muito utilizado a preparação do POCl₃, o POCl₃ também é um reagente controlado e de difícil aquisição, o cloreto de fosforila é amplamente usado em

uma série de reações, e por ser líquido em um grande intervalo de temperatura, seu uso é preferível aos derivados de fósforo, como por exemplo a fosfina (PH₃), que é um gás.

O POCl_3 tem um amplo espectro de aplicações industriais, sendo utilizado na produção de plásticos como retardante de chamas, como dopante na indústria de semicondutores, e também na produção de intermediários para síntese de fármacos, a exemplo da síntese do Levitra, um fármaco para tratamento de disfunção erétil (figura

2).⁴ Destaca-se também sua aplicação na indústria agrícola, pois POCl_3 pode formar adutos com ácidos de Lewis, o que permite que ele participe de uma série de reações de substituição para formar organofosfatos que são usados na agricultura, como inseticidas, por exemplo.⁵

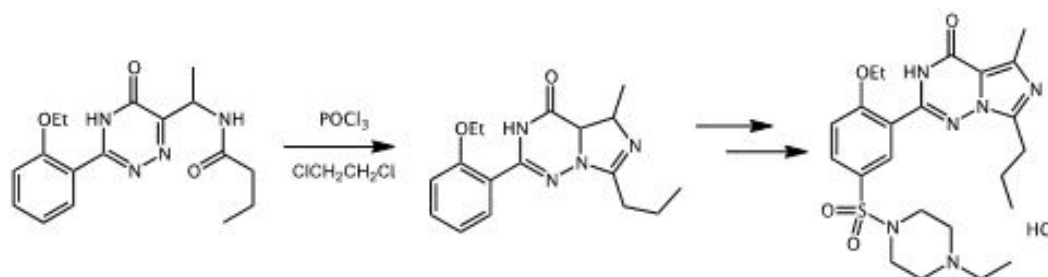
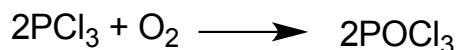


Figura 2. Representação esquemática da utilização de POCl_3 na síntese do Vardenafil (Levitra®)

Existem diversos métodos para a síntese do POCl_3 , sendo alguns deles mais ou menos viáveis em termos de preparação industrial. Dentre alguns métodos clássicos, podemos citar as técnicas por oxidação. Pelo fato de fósforo (III) ser facilmente oxidado à fósforo (V) pela ligação com o oxigênio, o cloreto de

fosforila pode ser preparado a partir de haletos de fósforo (PX_3). Por exemplo, em escala industrial, o método mais utilizado para o preparo de POCl_3 é pela reação entre o tricloreto de fósforo com oxigênio, ou até mesmo ar, à temperatura ambiente para formar o oxicloreto (Esquema 1).⁶

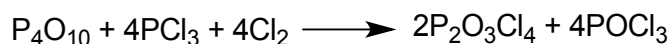


Esquema 1. Método para preparação de POCl_3

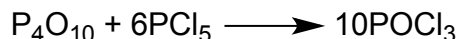
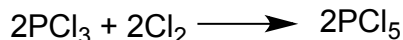
Dentre as técnicas de oxidação, pode-se destacar o uso ozônio e clorato de potássio como agentes oxidantes. Porém, para esses reagentes as condições de operação são inconvenientes, já que eles não podem ter contato com umidade, pois irá formar ácido clorídrico e ácido fosfórico. Alternativamente, pode-se oxidar o tricloreto de fósforo ao oxicloreto de fósforo com o oxigênio na presença de um composto de manganês, de preferência um óxido de manganês como um catalisador. Esse processo consiste em borbulhar oxigênio em uma mistura de tricloreto de fósforo com uma solução de

permanganato de potássio em acetona. Uma desvantagem desse método é ter que destilar o produto para se obter POCl_3 puro.¹⁰

Outra reação comum para o preparo do oxicloreto de fósforo é passando gás cloro em uma mistura de pentóxido de fósforo e tricloreto de fósforo (Esquema 2). Alternativamente, o pentacloreto de fósforo também pode gerar POCl_3 , a partir da mistura com P_4O_{10} . O tricloreto de fósforo deve ser inicialmente clorado para formar PCl_5 , que irá reagir então com o óxido de fósforo para gerar o oxicloreto. (Esquema 3).

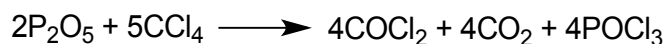


Esquema 2. Síntese utilizando gás cloro



Esquema 3. Síntese a partir do pentacloreto de fósforo

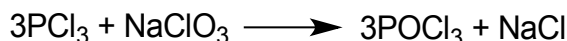
O cloreto de fosforila também pode ser preparado a partir de óxidos de fósforo (V), como por exemplo, pela reação do pentóxido de fósforo com tetracloreto de carbono, em temperaturas altas, de 200 a 300°C (Esquema 4).⁷



Esquema 4. Preparação a partir do óxido de fósforo

Um método amplamente utilizado na indústria para a produção do POCl_3 era a reação entre tricloreto de fósforo e clorato de sódio (NaClO_3) (Esquema 5). Contudo, esse método não era satisfatório, pois o cloreto de sódio formado na reação apresenta traços de fósforo e gera um

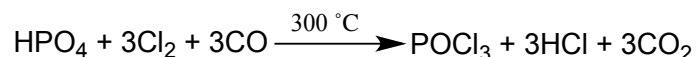
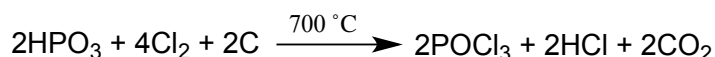
resíduo tóxico, o que dificulta sua remoção numa escala industrial. Como alternativa, foi proposta a reação entre pentacloreto de fósforo e pentóxido de fósforo, mas a reação é extremamente violenta e os reagentes muito corrosivos para uso industrial.



Esquema 5. Método de obtenção de POCl_3 pela reação com clorato de sódio

Ao longo dos anos várias formas de preparação do oxiclreto de fósforo foram sugeridas afim de melhorar o rendimento em escala industrial. Em 1955, Dupont apresentou um método de preparação de POCl_3 a partir da reação com gás cloro e ácidos metafosfórico usando carvão como catalisador,⁸ o que gera ácido clorídrico e

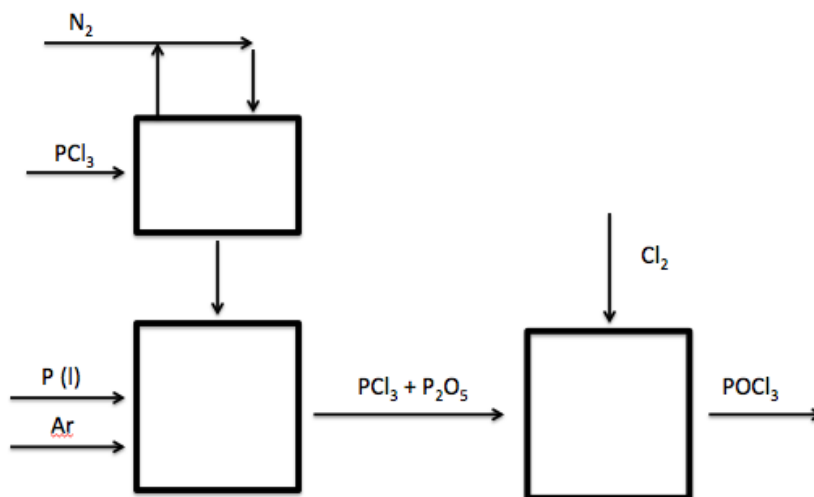
dióxido de carbono como subprodutos. Porém, essa reação necessita de temperaturas extremamente altas (700°C). Uma alternativa também apresentada por Dupont, a temperaturas menos extremas (300°C) é a troca do carvão pelo monóxido de carbono (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese utilizando catalisadores com carbono

Klein,⁹ em 1970, descreveu um novo método industrial de larga escala para a preparação contínua de POCl_3 . Ele consiste na formação *in situ* de pentóxido de fósforo, o que facilita a produção, pois não há necessidade de uma segunda planta para a preparação de P_2O_5 . O tricloreto de fósforo é injetado em um reator com fósforo líquido e

um doador de oxigênio (preferencialmente ar) em excesso. Traços de tricloreto de fósforo vaporizados pela reação exotérmica podem ser reaproveitados pela condensação na presença de gás nitrogênio. À mistura de PCl_3 e P_2O_5 , adiciona-se gás cloro, o que leva a formação de oxicloreto de fósforo.



Esquema 7. Método de produção contínua descrito por Klein

Em 1979, Joseph W. Baker¹¹ descreveu uma forma de purificar o cloreto de fosforila a partir da remoção do tricloreto de fósforo residual, que foi preparado pela oxidação de tricloreto de fósforo em ar ou outro gás contendo oxigênio, pois os procedimentos por destilação são demorados e não podem remover todos os vestígios de tricloreto de fósforo.

De acordo com Joseph, para a purificação o ozônio é utilizado em concentrações elevadas ou é combinado com outro gás. A temperatura a que a mistura de tricloreto de fósforo /cloreto de fosforila entra em contato com o ozônio ou um gás enriquecido em ozônio, pode ser qualquer temperatura acima de cerca de 0°C , embora um intervalo preferido é de 20 a 50°C . Normalmente, a pressão à qual a reação é realizada não é de grande importância, porém para fins práticos uma pressão de 1 a 2 atmosferas é usada. O tempo durante o qual o cloreto de fosforila é

posto em contato com o ozônio, a taxa de oxidação para cloreto de fosforila e a taxa de oxidação para oxigênio ou outro gás oxidante ou transportador não são críticos, mas são interdependentes. Assim, uma dada concentração de tricloreto de fósforo numa dada quantidade de cloreto de fosforila pode ser convertido por uma taxa de alimentação alta de ozônio durante um curto período de tempo (em média seis horas).

Esse processo é útil para a conversão de qualquer quantidade de tricloreto de fósforo residual. Mas existe um limite da concentração de tricloreto de fósforo residual que pode com segurança ser convertido por esse, que é de aproximadamente cinco por cento em peso de tricloreto de fósforo em cloreto de fosforila. Acima disso, o processo poderia tornar-se perigoso por causa da alta reatividade do ozônio e o nível elevado de liberação de calor.

Métodos mais recentes já propõem a preparação do oxicloreto de fósforo no próprio meio reacional, para otimizar a utilização desse reagente. Ratman¹², em 2007, descreveu um método de preparação de oxicloreto de fósforo como subproduto da reação entre pentacloreto de fósforo e DMF para otimizar a reação de cloração do tipo Vilsmeier-Haack (Esquema 8). O PCl_5 , comumente usado com uma amina terciária

para a reação de cloração, gerava um reagente de Vilsmeier insolúvel, o que dificultava os processos subsequentes da reação em aplicações industriais. Contudo, reagindo PCl_5 com DMF, POCl_3 é gerado, e se não for retirado do meio, a reação se propaga e então se forma um reagente de Vilsmeier, solúvel e mais eficaz para as reações de cloração.



Esquema 8. Método descrito por Ratman

O descarte do cloreto de fosforila deve ser feito pela diluição lenta em grandes quantidades de água, com o controle de pH. As reações de hidrólise e neutralização podem gerar calor e fumos que podem ser controlados pela velocidade de adição¹³. Sólidos ou líquidos insolúveis devem ser separados e enviados para disposição como resíduos perigosos. Vazamento desse reagente é considerado perigoso para o ecossistema dependendo da sensibilidade à variações de pH das espécies aquáticas. Se neutralizado, o produto da reação com água pode ser descartado em esgoto.¹⁴

Referências Bibliográficas

¹ Handbook of Fine Chemicals, Sigma Aldrich, 2012-2014.

² Ficha de Informação de Segurança de Produtos Químicos, Sigma Aldrich, Versão 5.6.

³ Sítio do Exército Brasileiro. Disponível em: <http://www.dinamicadespachante.com.br/lemais_materias.php?cd_materias=95&friurl

=_Exercito-Brasileiro->. Acessado em: 30 maio 2015.

⁴ Mao, Y., Tian, G., Liu, Z., Shen, L., Shen, J., Shen, J., An Improved Synthetic Route for Preparative Process of Vardenafil. *Organic Process Research and Development* **2009**, *13*, 1206. [CrossRef]

⁵ Product Safety Information, Solvay, 2014.

⁶ Greenwood, N. N.; Earnshaw, A.; *The Chemistry Of Elements*, 2a. Ed., Elsevier Butterworth-Heinemann, 1997, cap. 12.

⁷ Sítio da The Hive, disponível em: <http://chemistry.mdma.ch/hiveboard/chemistrydiscourse/000513370.html>. Acesso em: 6 junho 2015.

⁸ Dupont, P., United States Patent Office, **1955** (No 2712494).

⁹ Klein, G. I. United States Patent Office, **1975**, (No 3927179)

¹⁰ George E. United States Patent Office, **1956**, (No 2741542).

¹¹ Joseph W., Dario R., James E., Patente United States Patent Office, **1979** (4178353)

¹² Ratnam, R. Patente, Canadian Intellectual Property Office, **2007**, (No 2606487).

¹³ Sítio da Sistemas Inter. Disponível em: <http://sistemasinter.cetesb.sp.gov.br/produutos/ficha_completa1.asp?consulta=OXICLORETO%20DE%20F%20D3SFORO>. Acessado em: 30 maio 2015.

¹⁴ Health and Safety Guide Nº 35, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 1989.



✉ flaviafernandes_jo23@hotmail.com

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Pós-Graduação em Química, Centro de Tecnologia - Av. Athos da Silveira Ramos, 149, CEP 21941-909, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Tecnologia de Fármacos-Farmanguinhos, Departamento de Síntese de Fármacos-LASFAR, Rua Sizenando Nabuco, 100, Manguinhos, CEP 21041-250, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Flávia Fernandes da Silveira é bolsista de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (PGQu-UFRJ) e desenvolve sua tese na área de Química Medicinal no laboratório de Síntese de Fármacos em Farmanguinhos-Fiocruz, sob a orientação da Dra. Núbia Boechat (Fiocruz), Dr. Luiz Carlos da Silva Pinheiro (Fiocruz) e Profa. Dra Magaly Girão Albuquerque (IQ-UFRJ). Concluiu Mestrado em Química pela PGQu-UFRJ/Farmanguinhos (2016) e Graduação em Química pela UNIGRANRIO (2014). Foi aluna de Iniciação Científica de 2013 a 2014 em Farmanguinhos-Fiocruz. Tem experiência na área de Química Medicinal com ênfase em síntese de heterociclos, com potencial atividade antimalárica.



✉ jugalvez@gmail.com

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Pós-Graduação em Química, Centro de Tecnologia - Av. Athos da Silveira Ramos, 149, CEP 21941-909, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Instituto de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências da Saúde, Av. Carlos Chagas Filho, Cidade Universitária, CEP: 21941-590, Rio de Janeiro - RJ, Brasil.
Júlia Galvez Bulhões Pedreira possui bacharelado em química pela Universidade de Brasília. Concluiu mestrado em química pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (PGQu) na área de química medicinal, com enfoque em síntese orgânica. Atualmente é doutoranda em química pela UFRJ, desenvolvendo sua tese na área de Química Medicinal sob orientação do Prof. Dr. Eliezer J. Barreiro (ICB-UFRJ). Têm experiência em Síntese Orgânica e Química Medicinal, com enfoque em síntese de potenciais inibidores de proteínas cinases.