

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 602**

51 Int. Cl.:

C07C 315/04 (2006.01)

C07C 315/06 (2006.01)

C07C 317/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2002 E 08004468 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 1930318**

54 Título: **Procedimiento para producir un compuesto de difenilsulfona**

30 Prioridad:

22.01.2001 JP 2001013638

23.03.2001 JP 2001084218

05.04.2001 JP 2001107548

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

04.07.2017

73 Titular/es:

NIPPON SODA CO., LTD. (50.0%)
2-1 OHEMACHI 2-CHOME, CHIYODA-KU
TOKYO, 100-8165, JP y
IBARAKIKASEI CHEMICALS CO. LTD. (50.0%)

72 Inventor/es:

KATSUURA, KIYOSHI;
HIDAKA, TOMOYA;
TAKASHINA, YUTAKA y
OHNUKI, YASUO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 621 602 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un compuesto de difenilsulfona.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona que resultan útiles como reveladores para agentes de registro térmico.

10 Antecedentes de la técnica

Los monoéteres de dihidroxdifenilsulfona son reveladores de excelentes sensibilidad a la coloración, conservabilidad, resistencia al calor y otras propiedades, y se utilizan con frecuencia para papel de registro térmico para facsímiles, códigos de barra, recibos y similares.

15 Los procedimientos para la preparación de, por ejemplo, una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona (a la que en adelante puede hacerse referencia como compuesto diana), de entre los monoéteres de dihidroxdifenilsulfona, mediante una reacción de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona (a la que en adelante puede hacerse referencia como BPS) con un compuesto halógeno tal como un haluro de alquilo en presencia de un álcali en un solvente polar tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido y alcohol, han sido dados a conocer en cada una de las patentes japonesas, abiertas al público n° Sho 58-20493, n° Sho 58-82788, n° Sho 60-13852, n° Sho 60-56949 y n° Hei 6-25148. Estos procedimientos adolecen de la desventaja de que resulta difícil mejorar la selectividad de la reacción debido a la utilización de solventes que disuelven muy bien los reactivos de reacción y los productos de reacción. Un problema ha sido la producción de una cantidad detectable de un producto secundario derivado de diéter, el diéter de 4,4'-
25 dihidroxdifenilsulfona.

El documento WO 91/11433 ha divulgado que una reacción de BPS con un haluro de alquilo en presencia de 1,5 a 3 moles de un álcali por cada mol de BPS en 0,3 a 1,5 partes en peso de un solvente acuoso por cada parte en peso de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona proporciona resultados satisfactorios tanto de selectividad como de rendimiento.

30 La patente japonesa abierta al público n° Hei 3-258760 describe un procedimiento para separar BPS de una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona, en la que una solución acuosa de álcali y alcoholes o cetonas que no se mezclan con agua se añaden para mezclarlas con una mezcla que contiene BPS y una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona, y la 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona se desplaza a la capa orgánica y la sal de metal alcalino de BPS se desplaza a la capa acuosa, para la separación.

35 En la patente japonesa abierta al público n° Hei 60-56949, se describe un procedimiento de purificación de una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona en el que una solución de un solvente orgánico no miscible en agua que contiene una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona y BPS no reaccionados que se produce al alquilar BPS o mediante otros procedimientos, se agita con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de manera que BPS se desplaza al agua, para su eliminación.

40 La patente japonesa abierta al público n° Hei 5-255234 describe un procedimiento para producir una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona, en la que se añade un haluro de alquilo a un sistema de solvente de dos fases que consiste en una solución acuosa de un compuesto alcalino en el que se ha disuelto BPS y un solvente orgánico no miscible en agua, y se añade un compuesto alcalino para mantener el pH entre 7,5 y 9,5, en un procedimiento para producir una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona mediante la reacción de BPS con un haluro de alquilo.

45 La patente japonesa abierta al público n° Hei 10-158235 da a conocer un procedimiento para purificar una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona, en la que se añade un donante de iones de metal alcalino a una solución acuosa de una mezcla que contiene sal de metal alcalino de BPS y una sal de metal alcalino de una 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona, con el fin de depositar y separar la sal de metal alcalino de la 4-alcoxi-4'-hidroxdifenilsulfona, seguido del tratamiento de la sal con un ácido.

50 En los procedimientos de producción anteriormente indicados, la solución de reacción contiene el compuesto diana, así como BPS no reaccionado, un producto secundario de la 4,4'-dialcoxdifenilsulfona y otras impurezas, a medida que transcurre simultáneamente una reacción lateral. Estas impurezas dañan el rendimiento del producto al utilizarlo como revelador. Por lo tanto, se requiere un procedimiento de purificación para eliminar las impurezas de la solución de reacción.

55 De entre dichas impurezas, la 4,4'-dialcoxdifenilsulfona, que es insoluble en agua, puede eliminarse de manera que la solución de reacción se prepara como solución acuosa alcalina, se añade un solvente orgánico no miscible en agua y la sulfona se extrae en la capa orgánica para la separación.

60 Para eliminar la BPS no reaccionada, se añade un solvente orgánico no miscible en agua a la solución de producción a fin de producir un sistema de dos fases que consiste de una capa orgánica y una capa acuosa; el valor

del pH de la capa acuosa se ajusta a un valor prefijado para desplazar el compuesto diana a la capa orgánica y la BPS a la capa acuosa; a continuación se separa la capa orgánica, se lava con agua en caso necesario, y se enfría, y los cristales depositados se separan mediante filtración, proporcionando el compuesto diana. Este procedimiento de separación/purificación utiliza la diferencia de acidez entre los grupos hidroxilo fenólicos de la BPS y el compuesto diana.

Exposición de la invención

Sin embargo, la diferencia de acidez entre los grupos hidroxilo fenólicos de la BPS y el compuesto diana es sutil. Se elimina la BPS por completo en el caso de que el pH de la capa acuosa sea superior al valor prefijado. En este caso resulta difícil separar el compuesto diana por completo desplazándolo a la capa orgánica, resultando en una gran pérdida de compuesto diana. Por el contrario, en el caso de que el pH de la capa acuosa sea inferior al valor prefijado, la pérdida de compuesto diana es pequeña. Sin embargo, un problema ha sido que la BPS se desplaza hasta la capa orgánica, de manera que se mezcla con el compuesto diana a modo de impureza.

La presente patente es una divisionaria de la solicitud EP nº 02 716 327.8 que divulga unos procedimientos para producir unos compuestos de difenilsulfona. La presente patente se refiere a determinados aspectos de dichos procedimientos que de por sí no son reivindicados en la patente madre EP 1 273 570 B8. Por lo tanto, la presente invención se describe en la reivindicación 1 como se adjunta. Son descritos unos detalles adicionales de la presente invención en las reivindicaciones dependientes en la reivindicación 1.

Tal como se ha indicado anteriormente, los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona producidos mediante los procedimientos de la técnica anterior pueden no haber sido satisfactorios en términos de pureza. En particular, al purificar según los procedimientos anteriormente indicados una solución de reacción obtenida de una reacción de materiales a concentraciones elevadas, la BPS con frecuencia tiende a mezclarse con el compuesto diana a modo de impureza debido a una purificación insuficiente.

Los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona se utilizan principalmente como reveladores. Sin embargo, ocurre el problema de que, por ejemplo, se produce el fenómeno denominado de fondo neblinoso, que es la coloración del área circundante a una parte caliente sobre un papel de registro térmico, en el caso de que los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona contengan 0,4% o más de BPS. Por lo tanto, se requiere el desarrollo de procedimientos de producción para aislar monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona altamente puros.

Al producir monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona a escala industrial, las soluciones de reacciones en ocasiones pueden encontrarse coloreadas. En este caso, los productos, los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona, también se encuentran coloreados. En ocasiones resulta difícil decolorar los productos (eliminar las sustancias colorantes) por completo, aunque se lleven a cabo posteriormente procedimientos tales como la decoloración y la purificación utilizando carbono activo. Otro problema ha sido la necesidad de un nuevo procedimiento para eliminar los agentes decolorantes añadidos.

Tal como se ha indicado anteriormente, los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona se utilizan principalmente como reveladores. Debido al propósito de su utilización, los reveladores no resultan satisfactorios aunque se encuentren coloreados sólo ligeramente.

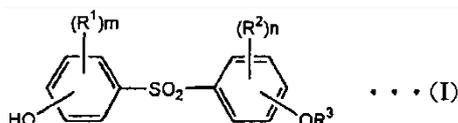
Por lo tanto, ha resultado necesario el establecimiento de procedimientos industriales para producir monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona altamente puros y no coloreados a rendimiento elevado.

Además, al retirar los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona en forma de cristales en la etapa final y secar los cristales con un secador caliente, los cristales pueden apelmazarse de manera que no resulta posible eliminar los solventes por completo. Los monoéteres que contienen solventes presentan un rendimiento problemático como productos. Debido a que los monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona se utilizan en el estado de dispersión en solventes tales como agua, se requieren productos de tamaño de cristal pequeño, tales como el agua. En el caso de que persistan partículas en bloque tras el secado de los cristales, resultará necesario un procedimiento adicional de pulverización. Para producir un producto de tamaño de partícula pequeño, el trabajo de pulverización en ocasiones ha resultado excesivamente complicado.

La presente invención se ha llevado a cabo tras la consideración de las situaciones anteriormente indicadas. Es un objetivo de la presente invención proporcionar procedimientos para producir monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona altamente puras y no coloreadas a alto rendimiento y ventajosamente a escala de producción industrial.

Los procedimientos para la preparación de monoéteres de 4,4'-dihidroxdifenilsulfona incluyen los siguientes:

Son divulgados en la presente memoria (Composición 1) un procedimiento para la preparación de un compuesto representado por la fórmula (I):



(en la que R¹ y R² son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo que presenta 1 a 8 carbonos o alqueno que presenta 2 a 8 carbonos; m y n son, cada uno independientemente, 0 o un número entero entre 1 y 4; y R³ es alquilo con 1 a 8 carbonos, alqueno con 2 a 8 carbonos, cicloalquilo con 3 a 8 carbonos o aralquilo opcionalmente sustituido), en el que se llevan a cabo procedimientos en los que se ajusta el pH de una solución acuosa que contiene un compuesto de fórmula (I) a un valor prefijado (P1), se extrae con un solvente orgánico y se separa en capas orgánica y acuosa, y dicha agua o agua ajustada a un valor de pH fijado se añade a la capa orgánica separada con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa a un valor prefijado (P2) para la separación de la capa orgánica;

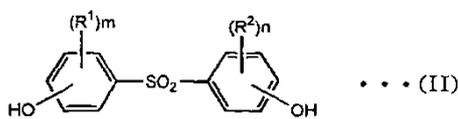
(Composición 2) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 1) en el que el procedimiento en el que el pH de una solución acuosa que contiene un compuesto de fórmula (I) se ajusta a un valor prefijado (P1), se extrae con un solvente orgánico y se separa en capas orgánica y acuosa, es un procedimiento en el que se ajusta el pH al valor prefijado (P1) de la capa acuosa de una solución de dos fases que consiste de agua y un solvente orgánico no miscible en agua con una mezcla que contiene un compuesto de fórmula (I) a fin de separar la capa orgánica;

(Composición 3) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 1) o la (Composición 2) en el que dicho P2 se fija a un valor diferente de dicho P1;

(Composición 4) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 1) y la (Composición 3) en el que dicho P2 se fija a un valor inferior a dicho P1;

(Composición 5) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 1) y la (Composición 4) en el que dicho P1 se fija en un intervalo de 8,4 a 8,7 y dicho P2, entre 8,3 y 8,6;

(Composición 6) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 1) y la (Composición 5) en el que la solución acuosa que contiene un compuesto de fórmula (I) es una solución acuosa que contiene el producto de reacción obtenido de una reacción de un compuesto representado por la fórmula (II):



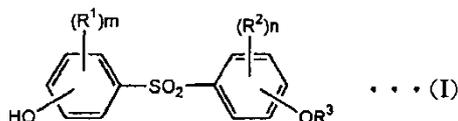
(en la que R¹ y R² son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo con 1 a 8 carbonos o alqueno con 2 a 8 carbonos; m y n son, cada uno independientemente, 0 o un número entero entre 1 y 4) con un compuesto de fórmula (III):



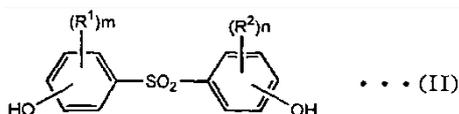
(en la que R³ es alquilo con 1 a 8 carbonos, alqueno con 2 a 8 carbonos, cicloalquilo con 3 a 8 carbonos o aralquilo opcionalmente sustituido, y X es halógeno) en un solvente en presencia de una base;

La presente invención como se reivindica se refiere a

(Composición 7) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(en la que R¹ y R² son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo con 1 a 8 carbonos o alqueno con 2 a 8 carbonos; m y n son, cada uno independientemente, 0 o un número entero entre 1 y 4, y R³ es alquilo con 1 a 8 carbonos, alqueno con 2 a 8 carbonos, cicloalquilo con 3 a 8 carbonos o aralquilo opcionalmente sustituido), caracterizado porque, en un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(en la que R^1 , R^2 , m y n son tal como se ha indicado anteriormente) con un compuesto de fórmula (III):



(en la que R^3 es tal como se ha indicado anteriormente y X es halógeno) en un solvente en presencia de una base y se purifica la solución de reacción obtenida, se proporciona un procedimiento en el que la parte sin reaccionar del compuesto de fórmula (III) es eliminado de la solución producida por la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III); en la que el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) es un procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) junto con el solvente de reacción a partir de la solución de reacción por destilación;

(Composición 8) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 7) en el que dicha solución de reacción es la solución de reacción tras finalizar la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III);

(Composición 9) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 7) o la (Composición 8) en el que el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) de la solución de reacción se proporciona inmediatamente después de que los compuestos de fórmulas (II) y (III) se hagan reaccionar en un solvente en presencia de un álcali;

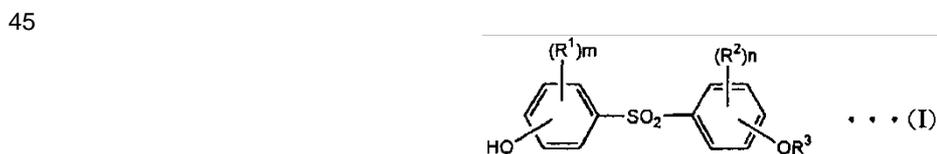
(Composición 10) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 7) y la (Composición 9) en el que se proporciona un procedimiento para ajustar el pH de soluciones que incluyen la solución de reacción en el procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I), y el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) de la solución de reacción se proporciona inmediatamente antes del procedimiento para ajustar el pH de las soluciones que incluyen la solución de reacción;

(Composición 12) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 7) y la (Composición 10) en el que el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) es un procedimiento para eliminar el compuesto conjuntamente con una mezcla de agua y un solvente azeotrópico con agua mediante destilación;

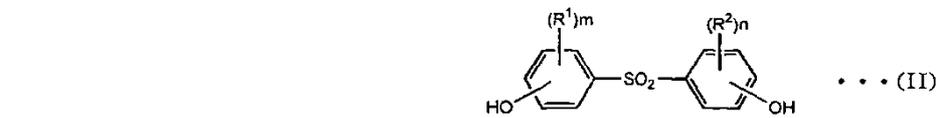
(Composición 13) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 7) y la (Composición 12) en el que el solvente de reacción es el agua;

(Composición 14) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según uno de entre la (Composición 7) y la (Composición 13) en el que se proporciona un procedimiento para depositar el compuesto de fórmula (I) a partir de un solvente orgánico en forma de cristales, en el procedimiento de producción del compuesto de fórmula (I), y se elimina el compuesto de fórmula (III) de manera que la concentración del compuesto en el solvente orgánico sea de 1% en peso o menos;

(Composición 18) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(en la que R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo con 1 a 8 carbonos o alqueno con 2 a 8 carbonos; m y n son, cada uno independientemente, 0 o un número entero entre 1 y 4; y R^3 es alquilo con 1 a 8 carbonos, alqueno con 2 a 8 carbonos, cicloalquilo con 3 a 8 carbonos o aralquilo opcionalmente sustituido), caracterizado porque, en un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) con un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(en la que R^1 y R^2 , m y n son tal como se ha indicado anteriormente) con un compuesto de fórmula (III):



5 (en la que R^3 es tal como se ha indicado anteriormente y X es halógeno) en presencia de 1,5 a 3 moles de un álcali por cada mol del compuesto de fórmula (II) en 0,3 a 1,5 partes en peso de una solvente acuoso por cada parte en peso del compuesto de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se elimina mediante destilación bajo calentamiento y a continuación eliminado adicionalmente por destilación bajo calentamiento tras añadir más agua;

10 (Composición 19) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 18) en la que se añade una cantidad de agua de entre 0,03 y 0,1 partes por cada parte en peso del compuesto de fórmula (II);

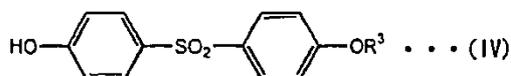
15 (Composición 20) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 18) en el que se añade una cantidad de agua de entre 0,04 y 0,08 partes en peso por cada parte en peso del compuesto de fórmula (II);

(Composición 21) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 18) en el que se añade agua separadamente dos o más veces;

20 (Composición 22) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 21) en el que se añade una cantidad de agua inicialmente de entre 0,03 y 0,1 partes en peso por cada parte en peso del compuesto de fórmula (II);

25 (Composición 23) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la (Composición 21) en la que se añade una cantidad de agua de entre 0,04 y 0,08 partes en peso por cada parte en peso del compuesto de fórmula (II);

30 (Composición 38) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de la (Composición 7) a la (Composición 10), (Composición 12) a (Composición 14), y (Composición 18) a (Composición 23) en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (IV):



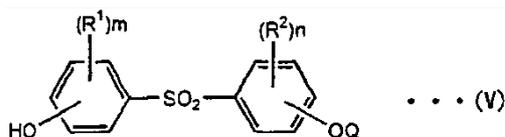
35 (en la que R^3 es alquilo con 1 a 8 carbonos, alqueniilo con 2 a 8 carbonos, cicloalquilo con 3 a 8 carbonos o aralquilo opcionalmente sustituido).

La presente invención consiste principalmente en la (Composición 7) y la (Composición 18). Cada una de ellas se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I).

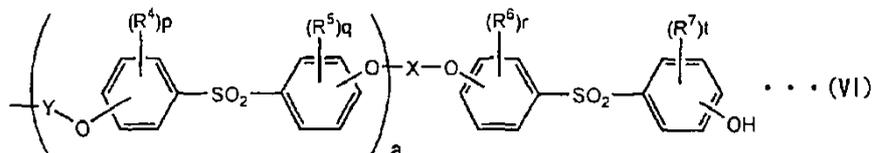
40 En la fórmula (I), R^1 y R^2 son, cada uno independientemente, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; alquilo con 1 a 8 carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo; o alqueniilo con 2 a 8 carbonos, tal como propenilo, isopropenilo o butenilo. m y n son, cada uno independientemente, 0 o un número entero entre 1 y 4. En el caso de que m y n sean 1 o mayores, las posiciones de sustitución no se encuentran restringidas. En la fórmula (I), R^3 es alquilo con 1 a 8 carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo; alqueniilo con 2 a 8 carbonos, tal como propenilo, isopropenilo o butenilo; cicloalquilo con 3 a 8 carbonos, tal como ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o aralquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo, 4-clorobencilo o 2-feniletilo. De entre ellos, un compuesto preferente de fórmula (I) es un compuesto en el que R es alquilo con 2 a 4 carbonos, tal como etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o t-butilo, o aralquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo. Un compuesto en el que R^3 es isopropilo resulta particularmente preferente. No existen restricciones particulares a las posiciones de sustitución del grupo hidroxilo (grupo OH) y del grupo OR^3 . Sin embargo, resulta preferible que cada una de ellas se encuentre en la posición para (posición 4 o 4') respecto al grupo sulfonilo. El compuesto puede utilizarse favorablemente para producir un compuesto de fórmula (IV) en el que cada uno de los grupos se encuentra en la posición 4 o 4'.

55 Entre los ejemplos reales de compuestos representados por la fórmula (IV) se incluyen 4-metoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 4-etoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 4-n-propoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 4-n-butoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 4-sec-butoxi-4'-hidroxidifenilsulfona y 4-t-butoxi-4'-hidroxidifenilsulfona. De entre ellos, la 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona resulta particularmente preferente.

60 Los procedimientos de producción de la presente invención pueden aplicarse no sólo a compuestos de fórmula (I) sino también a compuestos representados por la fórmula (V):



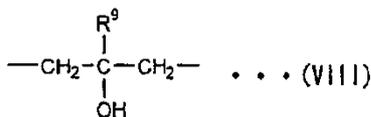
(en la que R^1 , R^2 , m y n son tal como se ha definido anteriormente, y Q es un grupo representado por la fórmula (VI):



(en la que X e Y son, cada uno independientemente, un hidrocarburo saturado o insaturado, sustituido opcionalmente, con 1 a 12 carbonos, un hidrocarburo saturado o insaturado que presenta 1 a 12 carbonos y enlaces éter, un grupo representado por la fórmula (VII):



(en la que R^8 es metileno o etileno), o un grupo representado por la fórmula (VIII):



(en la que R^9 es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 carbonos); R^4 a R^7 son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo con 1 a 8 carbonos o alqueniilo con 2 a 8 carbonos; p , q , r y t son, cada uno independientemente, 0 o un número entero entre 1 y 4, y a es 0 o un número entero entre 1 y 10). En particular, se aplican preferentemente los procedimientos de producción referentes a la (Composición 11) y la (Composición 13).

Son ejemplos reales de X e Y en la fórmula (VI), cada uno independientemente, hidrocarburos saturados opcionalmente sustituidos que presentan 1 a 12 carbonos tales como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, undecametileno, dodecametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, metiletileno, metilenetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1-metiltrimetileno, 1-metiltetrametileno, 1,3-dimetiltrimetileno, 1-etil-4-metiltetrametileno, 2-hidroxitrimetileno, 2-hidroxi-2-metiltrimetileno, 2-hidroxi-2-etiltrimetileno, 2-hidroxi-2-propiltrimetileno, 2-hidroxi-2-isopropiltrimetileno y 2-hidroxi-2-butiltrimetileno; hidrocarburos insaturados opcionalmente sustituidos que presentan 1 a 12 carbonos, tales como vinileno, propenileno, 2-butenileno, etinileno, 2-butinileno y 1-viniletileno, e hidrocarburos saturados o insaturados con 1 a 12 carbonos y enlaces éter, tales como etilenoxietileno, tetrametilén-oxitetrametileno, etilén-oxietilén-oxietileno, etilén-oximetilén-oxietileno y 1,3-dioxán-5,5-bismetileno.

Entre los ejemplos reales de R^8 en la fórmula (VII) se incluyen metileno y etileno, y entre aquellos de R^9 en la fórmula (VIII) se incluyen hidrógeno y alquilo con 1 a 4 carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo.

Son ejemplos reales de R^4 a R^7 , cada uno independientemente, halógenos, tales como flúor, cloro y bromo; alquilo con 1 a 8 carbonos, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y t-butilo, y alqueniilo con 2 a 8 carbonos, tal como vinilo, propenilo, isopropenilo y butenilo.

A continuación son ejemplos reales de compuestos de fórmula (V):

- 1) compuestos en los que X y/o Y en la fórmula es hidrocarburo saturado opcionalmente sustituido que presenta 1 a 12 carbonos:

4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-4-butiloxi]-4'-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-3-propiloxi]difenilsulfona,

4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etiloxi]difenilsulfona,

4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-3-propiloxi]difenilsulfona,

4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-4-butiloxi]difenilsulfona,

- 4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-5-pentiloxi]difenilsulfona,
 4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-6-hexiloxi]difenilsulfona,
 5 4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-4-butiloxi]-4'-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etiloxi]difenilsulfona,
 4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-3-propiloxi]-4'-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etiloxi]difenilsulfona,
 10 4,4'-bis[4-[4-(2-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]butiloxi]difenilsulfona,
 4,4'-bis[4-[2-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]butiloxi]difenilsulfona,
 15 1,1-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]metano,
 1,2-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]metano,
 1,3-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]metano,
 20 1,4-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]metano,
 1,5-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]metano y
 1,6-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]metano.
 25
- 2) Compuestos en los que X y/o Y en la fórmula son hidrocarburos insaturados opcionalmente sustituidos que presentan 1 a 12 carbonos:
- 30 1,2-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]etileno,
 4,4'-bis[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-trans-buteniloxi]difenilsulfona,
 35 4-[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-trans-buteniloxi]-4'-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-4-butiloxi]difenilsulfona,
 4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-trans-buteniloxi]-4'-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-3-propiloxi]difenilsulfona,
 40 4-[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-trans-buteniloxi]-4'-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etiloxi]difenilsulfona,
 1,4-bis[4-[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-trans-buteniloxi]fenilsulfonil]fenoxi]-cis-2-buteno y
 1,4-bis[4-[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-trans-buteniloxi]fenilsulfonil]fenoxi]-trans-2-buteno.
 45
- 3) Compuestos en los que X y/o Y en la fórmula son hidrocarburos saturados o insaturados con 2 a 12 carbonos y enlaces éter:
- 50 éter 4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]dibutílico,
 éter 2,2'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]dietílico,
 4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etilenoxi]difenilsulfona,
 55 2,2'-bis[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi]-2-etilenoxi]fenilsulfonil]fenoxi]dietílico,
 2,4'-bis[2-(4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etilenoxi]difenilsulfona,
 2,4'-bis[4-(2-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etilenoxi]difenilsulfona,
 60 4,4'-bis[3,5-dimetil-4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etilenoxi]difenilsulfona y
 4,4'-bis[3-alil-4-(3-alil-4-hidroxifenilsulfonil)fenoxi-2-etilenoxi]difenilsulfona.
 65
- 4) Compuestos en los que X y/o Y en la fórmula son grupos representados por la fórmula (VII):

α, α' -bis[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenoxi]-p-xileno,

α, α' -bis[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenoxi]-m-xileno,

α, α' -bis[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenoxi]-o-xileno,

α, α' -bis[4-[4-[4(4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,4-fenilenbismetilenoxi]fenil-1,3-fenilenbismetilenoxi]fenilsulfonyl]fenoxi]-m-xileno,

α, α' -bis[4-[4-[4(4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,2-fenilenbismetilenoxi]fenilsulfonyl]fenoxi]-o-xileno,

4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,4-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[4-(hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,3-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,2-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[3,5-dimetil-4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,4-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[3,5-dimetil-4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,3-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[3,5-dimetil-4-(3,5-dimetil-4-hidroxifenilsulfonyl)fenil-1,2-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[3-alil-4-(3-alil-4-hidroxifenilsulfonyl)-1,4-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona,

4,4'-bis[3-alil-4-(3-alil-4-hidroxifenilsulfonyl)-1,3-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona, y

4,4'-bis[3-alil-4-(3-alil-4-hidroxifenilsulfonyl)-1,2-fenilenbismetilenoxi]difenisulfona.

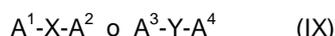
5) Compuestos en los que X y/o Y en la fórmula son grupos representados por la fórmula (VIII):

4,4'-bis[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenoxi-2-hidroxipropiloxi]difenisulfona y

1,3-bis[4-[4-[4-(4-hidroxifenilsulfonyl)fenoxi-2-hidroxipropiloxi]fenilsulfonyl]fenoxi]-2-hidroxipropano.

De entre estos compuestos, resultan preferentes aquellos en los que a es 0 o un número entero entre 1 y 3, y X y/o Y son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CHCH}=\text{CHCH}_2-$.

Puede producirse un compuesto de fórmula (V) utilizando, en lugar de un compuesto de fórmula (III), un compuesto representado por la fórmula (IX):



(en los que A^1 a A^4 son, cada uno independientemente, halógeno), según un procedimiento para producir un compuesto de (I) que se describe posteriormente. El producto es un único compuesto o una mezcla de varios compuestos. La presente invención es aplicable a la separación o purificación de estos compuestos a partir de materias primas y productos secundarios.

No existen restricciones particulares a los procedimientos de síntesis de los compuestos representados por la fórmula (I) (en adelante denominados Compuesto (I)), excepto las invenciones referidas a la (Composición 18). Un procedimiento para hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II) (en adelante denominado Compuesto (II)) con un compuesto representado por la fórmula (III) (en adelante denominado Compuesto (III)) en un solvente en presencia de un álcali se ejemplifica como el más preferente.

En la fórmula (III), X es halógeno, tal como cloro, bromo o yodo. Entre los ejemplos reales de compuestos de fórmula (III) se incluyen haluros de alquilo tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de etilo, yoduro de n-propilo, bromuro de n-propilo, cloruro de n-propilo, yoduro de isopropilo, bromuro de isopropilo, cloruro de isopropilo, yoduro de n-butilo, bromuro de n-butilo, yoduro de sec-butilo, bromuro de sec-butilo, yoduro de t-butilo, bromuro de t-butilo, yoduro de n-pentilo, bromuro de n-pentilo, yoduro de n-hexilo y bromuro de n-hexilo; haluros de alqueno, tales como cloruro de alilo, bromuro de alilo, yoduro de alilo, cloruro de crotilo y bromuro de crotilo; haluros de cicloalquilo, tales como yoduro de ciclopropilo, bromuro de ciclopropilo, cloruro de ciclopropilo, yoduro de ciclopentilo, bromuro de ciclopentilo, cloruro de ciclopentilo, yoduro de ciclohexilo, bromuro de ciclohexilo y cloruro de ciclohexilo, y haluros de aralquilo, tales como yoduro de bencilo, bromuro de bencilo, cloruro de bencilo, yoduro de 4-clorobencilo, bromuro de 4-metilbencilo, cloruro de 3-clorobencilo, yoduro de (1-fenil)etilo, bromuro de (1-fenil)etilo, bromuro de 2-feniletilo, cloruro de 2-feniletilo y bromuro de 3-fenilpropilo.

De entre ellos, un compuesto preferente de fórmula (III) es uno en el que X es bromo. Resulta particularmente favorable utilizar bromuro de isopropilo. Una cantidad de compuesto (III) habitualmente se encuentra comprendida en el intervalo de entre 1 y 3 moles, preferentemente de entre 1 y 1,5 moles, por cada mol de compuesto (II).

Entre los ejemplos reales de bases utilizadas para la reacción se incluyen hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; hidróxidos de metal alcalino-térreo, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de calcio, y aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina y diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. De entre ellos, los álcalis que incluyen hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, resultan particularmente preferentes. Una cantidad de una base utilizada habitualmente se encuentra comprendida en el intervalo de entre 1 y 5 moles, preferentemente de entre 1,5 y 3 moles, por cada mol de compuesto (II).

Entre los ejemplos de solventes utilizados se incluyen agua, amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida, alcoholes tales como metanol, etanol y propanol, y solventes en mezcla de dos fases, tales como agua-tolueno, agua-xileno y agua-benceno. Una cantidad de un solvente utilizado habitualmente se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,1 y 10 partes en peso por cada parte en peso de compuesto (II).

Un procedimiento de reacción es, por ejemplo, la adición de compuesto (III) a una solución de una sal alcalina de compuesto (II). No existen restricciones particulares a cómo añadir el compuesto (III). Son ejemplos un procedimiento de hacer caer una cantidad fija de compuesto (2) continuamente en una solución de reacción y añadir compuesto (III) poco a poco en varias veces. Una reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente, preferentemente de entre 45°C y 80°C, y normalmente finaliza en aproximadamente 1 a 25 horas.

Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) en la presente invención es un término general para todos los procedimientos desde las materias primas hasta completar un producto, cubriendo un procedimiento de reacción para hacer reaccionar materias primas, proporcionando una mezcla de reacción que contiene compuesto (I), tal como un procedimiento para hacer reaccionar compuesto (II) con compuesto (III), así como un procedimiento de purificación, tal como la separación de los materiales e impurezas; procedimientos para separar el compuesto (I) tras completar el procedimiento de purificación, tal como la cristalización, destilación, filtración y recristalización, y procedimientos particularmente requeridos para la producción industrial, tales como el secado y la recuperación de solvente. Son ejemplos reales de una combinación de una serie de procedimientos de pretratamiento, reacción, purificación, cristalización, filtración, secado y recuperación de solvente, y una combinación de dos o más de dichos procedimientos.

La mezcla de reacción obtenida de esta manera contiene compuesto (I), así como impurezas tales como compuesto (II) no reaccionado, compuesto (III) no reaccionado y un producto secundario de 4,4'-dihidroxi-difenilsulfona diéter. Por lo tanto, resulta necesario separar estas impurezas de la mezcla de reacción, es decir la purificación de la mezcla de reacción, con el fin de producir el compuesto diana a elevada pureza.

El procedimiento de producción de la presente invención se describe en detalle utilizando a título de ejemplo la purificación de una mezcla de reacción de 4,4'-dihidroxi-difenilsulfona (en adelante denominada BPS) y compuesto (III) con el fin de aislar el compuesto diana, es decir un compuesto representado por la fórmula (V) (en adelante denominado compuesto (V)).

Para hacer reaccionar BPS con el compuesto (III) en presencia de una base, habitualmente se lleva a cabo de manera que, por ejemplo, una sal de BPS producida a partir de BPS y una base se haga reaccionar con el compuesto (III). La solubilidad de la sal BPS en solventes orgánicos no polares es baja, de manera que la reacción habitualmente se lleva a cabo en un solvente polar, agua o un solvente mixto de agua y solventes orgánicos. La BPS presenta dos posiciones para formar una sal con una base en una molécula. Por lo tanto, un problema es cómo controlar la producción de un producto secundario de 4,4'-dihidroxi-difenilsulfona diéter (en adelante en ocasiones denominado "el diéter") en la reacción.

Por ejemplo, gracias al hecho de que una sal de compuesto (V) con una base (álcali) (en adelante denominada sal de compuesto (V)) es menos soluble en agua que dicho compuesto disal, existe un procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (III) con el compuesto disal en una solución acuosa saturada o prácticamente saturada con el fin de depositar la sal del compuesto (V) para eliminarlo al exterior del sistema de reacción en forma de cristales.

Otro ejemplo es la realización de una reacción en un sistema de dos fases, agua y un solvente orgánico no miscible en agua, que disuelve el compuesto (V) en cierto grado; se controla el pH para limitar la formación de dicha disal y la sal del compuesto (V), y el compuesto (V) producido se disuelve en el solvente orgánico para eliminarlo al exterior del sistema.

En cualquiera de los dos procedimientos, tras completarse la reacción, la mezcla de reacción contiene impurezas de BPS, el diéter y otros. En el caso de que dichas impurezas se encuentren contenidas, resulta difícil aislar el

compuesto diana de alta pureza en forma de únicamente cristales mediante operaciones tales como la recristalización debido a que las estructuras de las impurezas son similares a las del compuesto diana. Se aplica un procedimiento para separar las impurezas mediante ajustes del pH, ya que la BPS, el compuesto (V) y el diéter presentan una acidez diferente.

5 Una operación de purificación de dicha mezcla de reacción para aislar el compuesto diana se lleva a cabo, por ejemplo, siguiendo las etapas descritas a continuación:

10 (a) En primer lugar, eliminar el compuesto (III) no reaccionado.

15 La solución de reacción habitualmente contiene compuesto (III) no reaccionado. El compuesto (III) generalmente es inestable en agua, particularmente en una solución acuosa alcalina, y es más inestable y se descompone fácilmente bajo calentamiento. Tal como se ha indicado anteriormente, al utilizar agua como solvente de reacción y un álcali como base. El compuesto (III) debe utilizarse en una cantidad en exceso debido a su fácil descomposición durante la reacción. El compuesto (III) se descompone generando un ácido en el caso de que se encuentre presente en procedimientos posteriores al tratamiento, tales como la purificación, tras completarse la reacción. El ácido reacciona con el álcali, reduciendo el pH de la solución de reacción.

20 La reducción del pH es local y el cambio es pequeño. Sin embargo, resulta particularmente necesario un ajuste preciso del pH, tal como se indica posteriormente, para separar el compuesto diana en la capa orgánica y las impurezas en la capa acuosa de álcali de manera precisa. Los valores del pH no uniformes o los valores de pH diferentes de los valores prefijados resultan en dificultades para separar por completo el compuesto diana de las materias primas y productos secundarios.

25 En dicha reacción, la solución de reacción en ocasiones se colorea durante el procedimiento de purificación de la solución de reacción tras completarse la reacción y el producto, el compuesto (V), también se coloreó. Tras colorearse el producto, un problema son las dificultades para decolorarlo.

30 Se estudiaron en detalle las causas del coloreado. Como resultado, se consideró que un motivo por el que la solución de reacción se coloreaba durante el procedimiento de purificación era porque los iones de metal pesado, tales como los iones de hierro, contenidos en agua industrial utilizada como solvente de reacción y como agua en el procedimiento de purificación o disueltos a partir de un tanque de reacción SUS, formaban compuestos quelatos con compuestos que presentaban grupos hidroxilo fenólicos, tales como el compuesto (V), y que los compuestos quelato eran la causa del coloreado. También se consideró que los compuestos quelato, los cuales causaban el coloreado, se formaban fácilmente porque el valor de pH de la solución de reacción bajaba localmente, produciendo una región de pH en la que un compuesto que presentaba un grupo fenólico podía formar un compuesto quelato con un ion de metal pesado. Por lo tanto, resultaba necesario controlar de forma precisa y uniforme el pH durante el procedimiento de purificación para evitar eficientemente la formación de los compuestos quelato y producir productos no coloreados.

40 La presente invención ha permitido evitar que el valor de pH de la solución de reacción cambie debido a la descomposición del compuesto (III), de manera que se ajusta el pH con precisión proporcionando un procedimiento para eliminar el compuesto (III) no reaccionado que se encuentra contenido en la solución de reacción durante el procedimiento de purificación de la solución de reacción tras completarse la reacción.

45 El compuesto (III) puede eliminarse tras completar la reacción y antes del aislamiento del compuesto diana. En la presente invención resulta favorable eliminar el compuesto (III) tras completarse la reacción y antes de dicho ajuste del pH de la capa acuosa, desde el punto de vista de un ajuste preciso del pH con un control de los cambios de pH limitado al mínimo. Resulta más favorable eliminar el compuesto (III) no reaccionado tras completar la reacción antes de extraer el diéter con solventes orgánicos para la eliminación. En otras palabras, resulta preferible proporcionar un procedimiento para eliminar el compuesto (III) inmediatamente después del procedimiento de reacción.

50 El compuesto (III) es destilado conjuntamente con los solventes utilizados para la reacción. En particular, al utilizar agua como solvente de reacción, resulta favorable añadir un solvente azeotrópico con el agua, tal como tolueno o benceno, y eliminar mediante destilación el compuesto (III) conjuntamente con el solvente mixto, debido a que el compuesto (III) puede recuperarse a una temperatura más baja con el mínimo de descomposición. Este procedimiento (1) puede llevarse a cabo a la presión atmosférica o bajo presión reducida. En el caso de que se lleve a cabo bajo presión reducida, el compuesto (III) no reaccionado puede evaporarse para la eliminación a una temperatura más baja, de manera que los cambios del pH debidos a la descomposición del compuesto (III) puedan controlarse.

55 El compuesto (III) eliminado de la solución de reacción puede recuperarse u obtenerse mediante otros medios para la reutilización.

60 En el procedimiento de producción del compuesto (I) con un procedimiento para eliminar el compuesto (III) tras hacer reaccionar el compuesto (II), tal como BPS, con el compuesto (III) en 0,3 a 1,5 partes en peso de un solvente

acuoso por cada parte en peso de compuesto (II) en presencia de 1,5 a 3 moles de un álcali por cada mol de compuesto (II) seguido de la destilación del compuesto (III), en el caso de que se caliente el compuesto (III) para eliminarlo mediante destilación y después se añada agua adicionalmente para eliminar mediante destilación el compuesto (III), se recupera eficientemente el compuesto y puede controlarse la producción de impurezas, tales como el diéter. Resulta favorable añadir agua separadamente en varias veces. Además, una cantidad de agua añadida al inicio se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,03 y 0,1 partes en peso, más preferentemente de entre 0,04 y 0,08 partes en peso, por cada parte en peso de compuesto (II). Una manera favorable es controlar la cantidad de agua añadida al inicio para una recuperación suficiente de compuesto (III). En el caso de que se añadan menos de 0,03 partes en peso, el compuesto (III) no puede eliminarse por destilación suficientemente. En caso de superar 0,1 partes en peso, se producen más impurezas, tales como el diéter. Una cantidad de agua añadida en la segunda vez y posteriormente puede ser igual a la añadida inicialmente, o mayor en el caso de que se mantenga una cantidad reducida de compuesto (III).

Resulta preferible reducir al máximo la cantidad de compuesto (III) que permanece en la solución de reacción tras eliminar mediante destilación el compuesto (III). Resulta crecientemente difícil eliminar por completo mediante destilación el compuesto a escalas de reacción mayores. El compuesto (III) que permanece en la solución de reacción tras la destilación puede contenerse en, por ejemplo, un solvente orgánico utilizando en el procedimiento para cristalizar el compuesto (I) (compuesto (V)) a partir del solvente orgánico, mediante procedimientos posteriores al tratamiento. El solvente orgánico utilizado para la cristalización con frecuencia se recupera para la reutilización tras la filtración del compuesto (I). La reutilización del solvente que contiene una gran cantidad de compuesto (III), tal como se ha indicado anteriormente, provoca problemas tales como el coloreado del compuesto (I) debido a la descomposición del compuesto (III) en diversos procedimientos. Por lo tanto, resulta necesario reducir la cantidad de compuesto (III) en el solvente orgánico. Habitualmente resulta preferible controlarla al 1% en peso o menos. Resulta favorable eliminar mediante destilación el compuesto (III) de manera que el contenido del mismo en el solvente orgánico utilizado en el procedimiento de cristalización sea de 1% en peso o inferior.

(b) A continuación, se añade un solvente no miscible en agua y, en caso necesario, agua y/o un álcali (acuoso) a la mezcla de reacción para preparar una solución de dos fases de capas orgánica y acuosa. Al utilizar un solvente polar para la reacción, resulta preferible llevar a cabo dicha operación tras recuperar o eliminar el solvente polar. También resulta favorable ajustar el pH a 8 o más para separar por completo el diéter de la sal compuesto (V). No existen restricciones particulares a dichos solventes no miscibles en agua en el caso de que sean solventes orgánicos que no se mezclen con agua. Preferentemente se utilizan hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xileno y benceno. La operación de separación separa el diéter que no presenta ningún grupo hidroxilo fenólico en la capa orgánica y el compuesto diana en la capa acuosa.

La operación de separación se lleva a cabo favorablemente a una temperatura superior a la temperatura de cristalización, habitualmente en el intervalo de temperaturas de 70°C a 90°C, desde el punto de vista de evitar que el compuesto diana, las impurezas y similares, cristalicen. Una cantidad del solvente orgánico no miscible en agua habitualmente se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,5 y 5 ml por cada 1 g de BPS utilizada como materia prima. El compuesto (V) producido y la BPS no reaccionada son solubles, pero el diéter es insoluble, en soluciones acuosas alcalinas. Sin utilizar un solvente orgánico no miscible en agua, puede eliminarse el diéter de manera que la mezcla de reacción obtenida tras eliminar los solventes orgánicos y similares (o tras completar la reacción en el caso de que se utilice agua como un solvente de reacción) se ajuste a pH 8 o superior y el diéter depositado se elimina mediante filtración.

(c) A continuación, se separa la capa acuosa que contiene el compuesto diana. Se añade solvente orgánico no miscible en agua y, en caso necesario, agua, a la capa acuosa obtenida para preparar una solución en dos fases de capa orgánica y capa acuosa. Se ajusta el pH de la capa acuosa a un valor prefijado (P1). El ajuste del pH al valor prefijado (P1) separa el compuesto diana en la capa orgánica y las impurezas, incluyendo BPS, en la capa acuosa alcalina. El valor del pH habitualmente se ajusta mediante la adición de un ácido o un álcali a la capa acuosa. En este caso, tras ajustar el pH de la capa acuosa, puede añadirse un solvente orgánico no miscible en agua para extraer el compuesto diana.

Entre los ejemplos de ácidos que pueden utilizarse se incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido nítrico. Se ejemplifican como álcalis para la utilización el hidróxido sódico y el hidróxido potásico. Puede añadirse un álcali, en caso de utilizarse, en forma de solución acuosa. Resulta preferible añadir un ácido o un álcali en pequeñas cantidades, agitando simultáneamente de manera suficiente la mezcla completa desde el punto de vista de la prevención de los cambios drásticos de pH y un ajuste preciso del pH. El valor prefijado (P1) de pH habitualmente se encuentra comprendido en el intervalo de entre 8 y 9, preferentemente de entre 8,3 y 8,7. En este caso, para evitar que el compuesto diana y las impurezas cristalicen, resulta favorable añadir un solvente orgánico no miscible en agua y agua, según se requiera, a la solución de reacción y para llevar a cabo la operación de separación, manteniendo una temperatura superior a la temperatura de cristalización, habitualmente comprendida en el intervalo de entre 70°C y 90°C.

(d) Además, se añade agua y, en caso necesario, un solvente orgánico no miscible en agua a la capa orgánica obtenida tras eliminar dicha capa acuosa, para preparar nuevamente una solución en dos fases, y se ajusta el pH de

la capa acuosa a un valor prefijado (P2). Particularmente, en el caso de que la mezcla de reacción presente una concentración elevada, puede formarse una tercera capa en la que el compuesto diana no se encuentra completamente separado de la BPS, en proximidad de la interfaz entre la capa orgánica y la capa acuosa. En este caso, resulta necesario eliminar la capa acuosa completamente separada, y se ajusta el pH de la capa orgánica restante y de la tercera capa para separar completamente la PBS del compuesto diana.

En la técnica anterior, se añade agua y un solvente orgánico no miscible en agua a un producto de reacción que contiene el compuesto diana para preparar una solución de dos fases, se ajusta el pH de la capa acuosa a un valor prefijado para separar la capa orgánica, y se obtiene el compuesto diana de la capa orgánica. Sin embargo, particularmente al purificar una mezcla de reacción de concentración elevada, por ejemplo en el caso de que se purifique una mezcla de reacción a partir de la reacción de materiales de elevada concentración o de una mezcla de reacción que contiene una concentración elevada de sal inorgánica sin diluirla en exceso, ha resultado difícil separar el compuesto diana de las impurezas con sólo un ajuste del pH.

Los inventores han estudiado las causas de la dificultad anteriormente indicada. Como resultado, se consideraron como causas de la dificultad en la separación completa del compuesto diana respecto de las impurezas:

(1) una diferencia de acidez entre los grupos hidroxilo fenólicos del compuesto (V) y la BPS es pequeña. Por lo tanto, resulta imposible separar el compuesto diana de la BPS y otros por completo sin un ajuste preciso del pH.

(2) Las solubilidades de tanto el compuesto diana como la BPS en agua y solventes no miscibles en agua son relativamente bajas. Por ello, al añadir un solvente no miscible en agua a una mezcla de los dos a fin de preparar una solución de dos fases, en particular al utilizar una solución de la mezcla de concentración elevada, se mezcla una tercera capa intermedia en la que se encuentran mezclados el compuesto (V) y la BPS sin separarlos, en proximidad a la interfaz entre la capa acuosa y la capa orgánica. Por lo tanto, su separación resulta insuficiente. Una proporción de la capa en la solución completa tiende a crecer a medida que se incrementa la concentración de producto de reacción.

(3) Debido al efecto de sedimentación salina con una gran cantidad de sales inorgánicas producidas a partir de la reacción del compuesto (III) con PBS, las sales de BPS no se disuelven en la capa acuosa por completo y tampoco pueden disolverse en la capa orgánica de manera que el compuesto (V) se introduzca en la tercera capa.

(4) Por otra parte, al producir el compuesto diana a una escala industrial, no pueden añadirse cantidades bastante grandes de agua y un solvente orgánico no miscible en agua a la solución de reacción debido a la eficiencia de trabajo y las capacidades de reacción y los tanques de tratamiento.

(5) Por lo tanto, con frecuencia resulta difícil separar por completo el compuesto diana, el compuesto (V), de la BPS al llevar a cabo únicamente una vez una serie de operaciones de ajuste del pH de la capa acuosa que debe tratarse a un valor prefijado y separar la capa orgánica.

Basándose en los hechos anteriormente indicados, en la presente invención, se repite varias veces una serie de operaciones que consiste en un ajuste del pH de la capa acuosa de la solución de dos fases y la separación de la capa orgánica, con el fin de producir el compuesto diana a alta pureza con un rendimiento elevado.

La presente invención proporciona procedimientos para producir monoéteres de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona, en los que el compuesto diana de alta pureza se aísla eficientemente a partir de una mezcla aunque la mezcla contenga el compuesto diana e impurezas a concentración elevada.

Al purificar el producto de reacción obtenido de una reacción de BPS con un compuesto de fórmula (III) en un solvente en presencia de una base, un requisito es la adición de las operaciones del ajuste de pH de la capa acuosa de la solución en dos fases y la separación de la capa orgánica, sin modificar en absoluto las líneas de producción actuales.

Por lo tanto, según el procedimiento de purificación de la presente invención, pueden producirse ventajosamente en la producción industrial monoéteres de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona de pureza extremadamente elevada.

El segundo ajuste del pH puede llevarse a cabo mediante una operación similar a la primera. Un ajuste del pH de la capa acuosa a un valor prefijado (2) elimina las impurezas contenidas en la capa orgánica a la capa acuosa. El valor de pH (P2) puede fijarse en el mismo valor que P1. Sin embargo, resulta preferible fijar P2 a un valor muy ligeramente diferente del valor de pH del primer ajuste con el fin de separar por completo el compuesto diana de la BPS. La fijación de P2 a un valor inferior a P1 resulta preferente. Por ejemplo, se fija P1 en el intervalo de entre 8,4 y 8,7, y P2 al intervalo de entre 8,3 y 8,6. Puede repetirse adicionalmente, en caso necesario, una serie de operaciones de ajuste del pH de la capa acuosa de la solución en dos fases y la separación de la capa orgánica.

Tal como se ha indicado anteriormente, en el caso de que una serie de operaciones de ajuste del pH de la capa acuosa a los valores prefijado (P1 y P2) y la separación de la capa orgánica se repita dos o más veces durante el procedimiento de purificación de la solución de reacción, pueden aislarse monoéteres de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona de pureza extremadamente elevada a partir de la mezcla de reacción.

5 Durante el procedimiento de purificación con agua y un solvente orgánico para eliminar las impurezas a partir del compuesto (I) respecto de la solución de reacción, tal como se ha indicado anteriormente, mediante ajuste del pH de la solución de reacción producida a partir de la reacción del compuesto (II) con el compuesto (III) en un solvente en presencia de una base, resulta preferible fijar una concentración del compuesto de fórmula (III) en el solvente orgánica de 5% en peso o menos, más preferentemente de 2% en peso o menos, y más preferentemente de 1% en peso o menos. Un solvente orgánico utilizado para un procedimiento de purificación tal como el indicado anteriormente, con frecuencia es un solvente orgánico, por ejemplo el utilizado en un procedimiento de cristalización y recuperado para la reutilización. En este caso, el solvente puede contener compuestos participantes en la reacción. De entre ellos, el compuesto (III) se descompone fácilmente al entrar en contacto con agua, álcali o similar. 10 La utilización de un solvente orgánico que contiene dicho compuesto para un procedimiento de purificación puede causar problemas, incluyendo el coloreado del compuesto (I). Resulta necesario reducir el contenido de dicha impureza al máximo. Para reducir una cantidad de compuesto (III) contenido en el solvente orgánico que debe utilizarse en el procedimiento de purificación, puede utilizarse un nuevo solvente orgánico en lugar del solvente orgánico recuperado para la reutilización. También puede utilizarse un solvente recuperado tras la destilación de precisión. Sin embargo, para una producción globalmente eficiente, resulta preferible eliminar mediante destilación el compuesto (III) no reaccionado al exterior del sistema al máximo posible, de manera que no quede nada para eliminar en el procedimiento de eliminación mediante destilación de compuesto (III).

25 (e) Finalmente, la capa orgánica se separa de la solución en dos fases tras llevar a cabo el ajuste final del pH, lavando con agua en caso necesario, y enfriado para depositar cristales. Los cristales se separan mediante filtración, se lavan con agua y se secan, proporcionando el compuesto diana.

El compuesto (I) con frecuencia puede formar un compuesto molecular particularmente con un solvente de cristalización en el procedimiento de cristalización para sacar el compuesto en forma de cristales, debido a sus propiedades estructurales y electrónicas. En el caso de que se filtre el compuesto (I) que forma un compuesto molecular con el solvente de cristalización o similar y después se calienta para secarlo bajo presión reducida, dejándolo reposar, el compuesto puede fundirse simultáneamente al formarse la estructura cristalina a medida que se colapsa el compuesto molecular, y forma partículas en bloque amorfas con cristales circundantes al mantener el solvente en el interior, a mitad del procedimiento de rotura del enlace por parte del solvente con el compuesto (I) y de que se vaporice el solvente. No resulta problemático que el compuesto se funda a una temperatura superior a la temperatura de fusión del compuesto (I) porque el compuesto (I) mismo no cristaliza aunque libere la molécula de solvente. En el caso de fusión a una temperatura inferior al punto de fusión del compuesto (I), el compuesto (I) cristaliza tras la fusión del compuesto molecular y la vaporización del solvente. Por ello, con frecuencia parte del solvente no se vaporiza por completo y resulta englobado por partículas en bloque. Resulta muy difícil pulverizar dichas partículas en bloque a menos que se aplique una fuerza considerable desde el exterior. El solvente que se introduce en el interior no puede eliminarse por completo.

Por lo tanto, la presente invención se caracteriza por el secado bajo agitación mecánica. Resulta particularmente favorable secar mediante calentamiento bajo presión reducida y con agitación mecánica.

45 Entre los ejemplos reales de solventes para formar compuestos moleculares con el compuesto (I) se incluyen agua, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y 1,2-butanodiol; cetonas tales como acetona, metiletilcetona y acetilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo y benzonitrilo; éteres tales como éter dietílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano y dioxano; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de butilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y clorobenceno; hidrocarburos aromáticos, tales como dimetilsulfóxido, benceno, tolueno y xileno; e hidrocarburos alifáticos tales como hexano, ciclohexano y decalina. En particular, un compuesto molecular formado con un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, preferentemente se seca según el procedimiento de la presente invención debido a que el compuesto resulta apto para la fusión durante este procedimiento.

No existen restricciones particulares a la proporción de compuesto (I) y solvente que forman un compuesto molecular. En concreto, la proporción se encuentra comprendida en el intervalo de entre 0,1 y 10 moles de solvente por cada mol de compuesto (I).

60 En la presente invención, "agitación mecánica" se refiere a la agitación de un compuesto molecular con un aparato de agitación. Entre los ejemplos reales de aparatos de agitación se incluyen aquellos con paletas de agitación, tales como paletas de hoja inclinada, paletas de hoja plana, paletas propulsoras, paletas de ancla, paletas de Faudler, paletas de turbina, paletas *bull margin*, paletas Max Blend, paletas de zona completa, paletas de cinta, paletas Super-mix o paletas Inter-mix, y aquellas con discos giratorios, tales como discos, discos con muescas o tornillos.

Un aparato de agitación al vacío con un aparato de agitación puede ser de tipo por lotes o de tipo continuo. Entre los ejemplos se incluyen el secador de palas (fabricado por Nippon Kansoki Co., Ltd.), el procesador Multifin (fabricado por Nara Kikai Seisakusho Co., Ltd.), el mezclador "reja de arado" (fabricado por Taiheiyō Kiko Co., Ltd.) y el secador Inklandent (fabricado por Tūkishima Kikai Co., Ltd.).

5 La velocidad de agitación depende del tipo de aparato de agitación utilizado y de otras condiciones. Habitualmente resultan satisfactorios 1 a 10 revoluciones/minuto.

10 La temperatura de calentamiento es diferente según el tipo de solvente que debe vaporizarse. Por ejemplo, al utilizar tolueno, preferentemente se utiliza a una temperatura de entre la ambiente y 100°C, y particularmente favorablemente a una temperatura de entre 50°C y 90°C.

15 El secado bajo presión reducida habitualmente se lleva a cabo a 26,7 kPa (200 mmHg) o menos, y en particular preferentemente a 20,0 kPa (150 mmHg) o menos.

El contenido del solvente antes y después del secado puede medirse por medios tales como el análisis calorimétrico y el análisis térmico diferencial.

20 La presente invención se caracteriza por la utilización de un solvente, particularmente agua, que contiene 0,05 ppm o menos de componentes de hierro en el procedimiento de producción de compuesto (I). Resulta preferible utilizar un solvente tal como agua, que contiene una cantidad muy reducida de componentes de hierro durante los procedimientos de producción. Sin embargo, no resulta necesario en todos los casos utilizarlo en todos los procedimientos. Tal como se ha indicado anteriormente, un componente de hierro puede formar un complejo con el compuesto (I), particularmente en el caso de que el pH sea de entre 5 y 7. Por lo tanto, resulta favorable utilizar agua que contiene una cantidad muy reducida de componentes de hierro, particularmente en procedimientos en que resulta difícil el control del pH. De esta manera, la utilización de un solvente tal como agua, que contenga una cantidad muy reducida de componentes de hierro, resulta preferente en el procedimiento de reacción para producir compuesto (I) y/o en el procedimiento de purificación para eliminar compuestos, aparte del compuesto (I), a partir de la mezcla de reacción que contiene compuesto (I). En la presente invención, la expresión "una cantidad contenida de componentes de hierro" se refiere a un contenido de hierro, de componentes de hierro y de iones de hierro (incluyendo iones con átomos de hierro) en el agua utilizada y similares. Estos componentes de hierro, en la forma en la que se encuentran en agua y similares, o la reacción con ácidos o álcalis para convertirse en iones de hierro o iones que contienen átomos de hierro, pueden formar complejos coloreados con compuesto (I).

35 Entre los ejemplos de procedimientos para obtener un solvente que contiene 0,05 ppm o menos de componentes de hierro se incluyen procedimientos conocidos en la técnica tales como, en el caso del agua, la destilación del agua industrial (agua destilada) y la purificación de agua industrial por columnas rellenas de sustancias que presentan la función de atrapar componentes iónicos, tales como resinas de intercambio iónico (agua que pasa por un purificador de agua, agua de intercambio de iones y similares). Puede medirse una cantidad de componentes de hierro contenida en el agua puede medirse con equipos de medición tales como el espectrofotómetro de UV o de luz visible, espectroscopio de emisión de plasma-atómica de alta frecuencia acoplada inductivamente, un analizador de absorción atómica, un fotómetro fotoeléctrico y un colorímetro.

45 La presente invención se caracteriza por la producción de compuesto (I) utilizando tanques de reacción o purificación con capas resistentes a la corrosión sobre las paredes internas (que en adelante pueden denominarse "tanques"). Resulta preferible utilizar tanques con capas resistentes a la corrosión durante todos los procedimientos de producción. Sin embargo, no resulta necesario en todos los casos utilizarlos en todos los procedimientos. Resulta eficiente utilizar tanques en el caso de que exista un riesgo de elución de componentes de hierro y similares, que causan el coloreado del compuesto (I), desde un tanque a la solución debido a la corrosión. Por lo tanto, resulta preferible utilizar tanques de reacción con capas resistentes a la corrosión durante el procedimiento de reacción para producir compuesto (I) y/o en el procedimiento de purificación para eliminar compuestos, aparte del compuesto (I), a partir de la mezcla de reacción que contiene compuesto (I).

55 No existen restricciones particulares a los materiales utilizados para las capas resistentes a la corrosión, en el caso de que no resulten corroídos por ácidos, tales como el ácido sulfúrico, o por álcalis, tales como el hidróxido sódico, utilizados en la reacción o procedimiento de purificación.

60 Entre los ejemplos de materiales resistentes a la corrosión se incluyen metales resistentes a la corrosión tales como titanio, circonio, tántalo, niobio y níquel; vidrios tales como el vidrio de borosilicato, el vidrio neutro, el cristal de cuarzo y el vidrio resistente a álcalis; materiales inorgánicos tales como esmalte; materiales orgánicos, incluyendo resinas de flúor tales como resinas de tetrafluoruro de etileno (PTFE o TFE), copolímeros de tetrafluoruro de etileno-perfluoroalcoxi vinil-éter (PFA), copolímeros de tetrafluoruro de etileno, hexafluoruro de propileno (FEP), policlorotrifluoroetileno (PCTFE), copolímeros de tetrafluoruro de etileno-etileno (ETFE), copolímeros de clorotrifluoroetileno-etileno (ECTFE), fluoruro de polivinilideno (PVDF) y fluoruro de polivinilo (PVF).

65 Un ejemplo de un procedimiento para formar una capa resistente a la corrosión sobre las paredes internas es el

5 revestimiento o recubrimiento de las paredes internas con un material resistente a la corrosión. Respecto a los procedimientos de revestimiento o recubrimiento, al utilizar un vidrio, un ejemplo es un revestimiento de vidrio en el que se hornea un barniz vidriado sobre la superficie del material de base (placa de acero) que compone el tanque. Al utilizar una resina de flúor, son ejemplos el horneado de un revestimiento de polvos y lámina utilizando un tejido de vidrio. De entre ellos, preferentemente se utiliza un tanque cuyas paredes internas se revisten o recubren con un vidrio o resina de flúor, desde el punto de vista de la resistencia al calor, la durabilidad y otros. Resulta favorable utilizar un tanque con las paredes internas revestidas con un vidrio (comúnmente conocido como GL).

10 En la presente invención, resultan aplicable cualquiera de los procedimientos siguientes: (a) se lleva a cabo una reacción en un tanque SUS tal como se ha indicado anteriormente, utilizando agua con un contenido de componentes de hierro de 0,05 ppm o menos como solvente de reacción y/o solvente de purificación, (b) se lleva a cabo una reacción en un tanque con una capa resistente a la corrosión sobre las paredes internas, utilizando agua industrial tal como anteriormente, o (c) se utiliza agua que contiene 0,05 ppm o menos de componentes de hierro como solvente de reacción y/o un solvente de purificación y también se utiliza un tanque con una capa resistente a la corrosión sobre las paredes internas. El procedimiento (c) resulta particularmente preferente desde el punto de vista de la producción de compuestos de difenilsulfona altamente puros no coloreados de manera más segura.

20 La mezcla de reacción puede resultar coloreada durante el procedimiento de purificación para eliminar compuestos, aparte del compuesto (I), de la mezcla de reacción que contiene compuesto (I). Se considera que ello ocurre debido a que iones metálicos tales como iones de hierro, iones de níquel e iones de cromo, los cuales sedimentan de un recipiente de reacción SUS, que habitualmente se utiliza como reactor, durante el procedimiento para hacer reaccionar el compuesto (II), tal como BPS, con compuesto (III), o que se encuentran contenidos en cantidades muy reducidas en agua (agua industrial) utilizada durante el procedimiento para purificar la mezcla de reacción, se combinan con compuestos fenólicos, tales como el compuesto (I), formando complejos que colorean la solución de reacción. Resulta difícil decolorar la solución una vez coloreada, aunque posteriormente se purifique repetidamente. Por ello, en la presente invención, se añade un agente quelante a la mezcla de reacción durante el procedimiento de purificación de la mezcla de reacción, que captura los iones metálicos mediante quelación para prevenir el coloreado.

30 No existen restricciones particulares a los agentes quelantes utilizados, en el caso de que sean compuestos que se unan a iones metálicos para formar quelatos. Entre los ejemplos reales se incluyen compuestos obtenidos de reacciones de compuestos con grupos amino, tales como amonio, poliamina y aminoácidos, con disulfuro de carbono, ácidos carboxílicos halogenados, alcoholes halogenados y similares, y sales de estos compuestos, y ditiocarbamatos, dimetilglioxima, ditzona, biperidina y fenantrolina.

35 Entre los ejemplos de dichas poliaminas se incluyen etilendiamina, N-metiletildiamina, N,N'-dimetiletildiamina, 1,2-diaminopropano, 1,3-diaminopropano, dietilentriamina, trietilentetramina, tetrametilenpentamina y pentametilenhexamina.

40 Entre los ejemplos de ácidos carboxílicos halogenados se incluyen ácido monocloroacético, ácido monobromoacético, ácido monoyodoacético, ácido 1-cloropropiónico, ácido 2-cloropropiónico, ácido 1-bromopropiónico y ácido 2-bromopropiónico.

45 Entre los ejemplos de alcoholes halogenados se incluyen 1-cloroetanol, 2-cloroetanol, 1-bromoetanol, 2-bromoetanol, 1-cloropropanol, 2-cloropropanol, 2-cloroisopropanol, 3-cloropropanol, 1-bromopropanol, 2-bromopropanol, 2-bromoisopropanol y 3-bromopropanol.

50 Entre los ejemplos reales de agentes quelantes se incluyen ditiocarbamatos tales como ditiocarbamato sódico y ditiocarbamato potásico; derivados de ácido acético de aminas, tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido hidroxietiliminodiacético (HIDA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido hidroxietiletildiaminatriacético (HEDTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTHA) y ácido trietilentetraminahexaacético (TTHA) y sales de estos derivados del ácido acético (por ejemplo sales de metal alcalino tales como sodio y potasio; sales de metal alcalino-térreo tales como calcio y magnesio, y sales de amonio); etanolaminas, tales como etanolamina, N,N'-bis(2-hidroxi)etilendiamina, N,N',N''-tris(2-hidroxi)etilendiamina y dihidroxietilglicina (DHEG); sales de derivados del ácido ditiocarbámico de poliaminas tales como sal sódica de N,N'-bis(ditiocarboxi)etilendiamina, sal potásica de N,N'-bis(ditiocarboxi)etilendiamina, sal sódica de N,N'-bis(ditiocarboxi)trimetilentriamina, sal potásica de N,N'-bis(ditiocarboxi)trimetilentriamina, sal sódica de N,N'-bis(ditiocarboxi)dietilentriamina, sal potásica de N,N',N''-bis(ditiocarboxi)dietilentriamina, sal sódica de N,N',N''-tris(ditiocarboxi)dietilentriamina, sal potásica de N,N',N''-tris(ditiocarboxi)dietilentriamina, sal sódica de N,N'-bis(ditiocarboxi)trietilentetramina, sal potásica de N,N'-bis(ditiocarboxi)trietilentetramina, sal sódica de N,N',N''-tris(ditiocarboxi)trietilentetramina y sal potásica de N,N',N''-tris(ditiocarboxi)trietilentetramina; dimetilglioxima, ditzona, biperidina y fenantrolina.

65 De entre dichos agentes quelantes, resultan preferentes agentes quelantes que forman quelatos solubles en agua (agentes quelantes solubles en agua) representados por agentes quelantes obtenidos mediante reacción de amonio o poliamina con ácidos carboxílicos halogenados y/o alcoholes halogenados, y sales de estos agentes. La utilización de EDTA o de sus sales resulta particularmente preferente debido a su fácil obtención, manipulación, fácil

separación y similares.

Entre los ejemplos de sales de EDTA se incluyen la sal disódica de EDTA, la sal trisódica de EDTA, la sal tetrasódica de EDTA, la sal dipotásica de EDTA, la sal tripotásica de EDTA, la sal tetrapotásica de EDTA, la sal cálcica de EDTA, la sal tricálcica de EDTA, la sal diamónica de EDTA y la sal dipotásica de EDTA-magnesio. En el caso de que se añade un agente quelante soluble en agua a la mezcla de reacción, los quelatos producidos son solubles en agua y no resultan incorporados en los cristales de 4,4'-dihydroxidifenilsulfona. De esta manera, se produce compuesto diana completamente decolorado.

Puede añadirse un agente quelante en cualquiera de las etapas siguientes: (a) tras completar la reacción y antes de la eliminación del compuesto (III) no reaccionado, (b) tras la eliminación del compuesto (III) y antes de la eliminación de los diéteres de 4,4'-dihydroxidifenilsulfona, (c) tras la eliminación de los diéteres de 4,4'-dihydroxidifenilsulfona y antes de la eliminación del compuesto (II) no reaccionado con ajustes del pH, y (d) tras la eliminación del compuesto (II) no reaccionado con ajustes del pH. De entre ellos resulta preferente (d), es decir, la adición de un agente quelante tras ajustar el pH para eliminar el compuesto (II) no reaccionado. Una adición de un agente quelante soluble en agua simultáneamente a la adición de agua a la mezcla de reacción resulta particularmente preferente porque los iones metálicos en agua se quelan formando quelatos solubles en agua para una fácil separación. Puede añadirse un agente quelante en varias veces, en caso necesario. Habitualmente se utiliza un agente quelante en una solución acuosa. Puede determinarse una cantidad de adición del agente correctamente dependiendo del contenido de los iones metálicos, tales como ion de hierro, ion de níquel e ion de cromo, en la mezcla de reacción. En el caso de que la cantidad de un agente quelante añadido sea excesivamente baja, un efecto de prevención del coloreado mediante la adición del agente quelante resulta insatisfactoria. Por otra parte, en el caso de que se añada una cantidad excesiva de agente, el efecto de prevención del coloreado resulta satisfactoria, pero puede mezclarse una cantidad excesiva del agente quelante en el producto final del compuesto (I) en forma de impureza. Por lo tanto, resulta favorable medir una concentración de iones metálicos contenidos en la mezcla de reacción mediante un procedimiento conocido antes de añadir el agente y después añadir una cantidad de agente quelante correspondiente a la concentración de iones metálicos. Una cantidad añadida de un agente quelante habitualmente es de entre 0,0001 y 0,5 partes en peso, preferentemente de entre 0,001 y 0,1 partes en peso, respecto a 100 partes en peso de la mezcla de reacción.

Las invenciones referentes a (Composición 7), (Composición 15), (Composición 18), (Composición 24), (Composición 26), (Composición 27), (Composición 28) y (Composición 31) anteriormente indicadas se utilizan favorablemente como procedimientos para producir el compuesto (I) que presenta un valor de b de 2,5 o inferior medido con un medidor de diferencia de colores o que visualmente es blanco. El compuesto (I) preferentemente es más blanco como producido al utilizarlo como revelador. Los procedimientos de producción de la técnica anterior presentan el problema de imposibilidad de suministrar dicho producto establemente. El problema se resuelve mediante la utilización de los procedimientos de la presente invención.

Mejores modos de poner en práctica la invención:

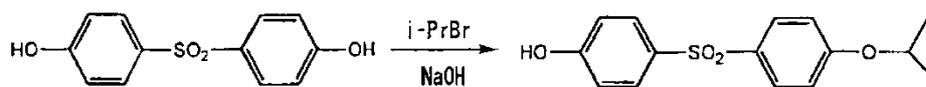
La presente invención se describe en detalle haciendo referencia a los Ejemplos. La presente invención no se encuentra limitada a los ejemplos siguientes. El compuesto (II), los tipos de solvente, los tipos de tanque utilizados en la reacción y los procedimientos de purificación y otras condiciones pueden modificarse a discreción con la condición de que no se aparten de los puntos de la invención.

Se utilizó agua destilada en el Ejemplo de referencia 1, Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos comparativos 1 a 4. El contenido de los iones metálicos en el agua destilada, medida con un espectroscopio de emisión de plasma-atómica acoplada inductivamente, era de 0,05 ppm o menos.

En el Ejemplo de referencia 1, los Ejemplos 1 a 3 y Ejemplos comparativos 1 a 4, se utilizaron tanques con las paredes internas revestidas de vidrio (en adelante denominadas tanques GL) se utilizaron como tanques de reacción y de purificación.

Los ejemplos marcados con un asterisco () no están comprendidos dentro del alcance de las reivindicaciones.*

Ejemplo de referencia 1



Se introdujeron en un tanque de reacción 450 g de 4,4'-dihydroxidifenilsulfona (PBS), 255 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 120 ml de agua, y se mezclaron bajo agitación para preparar una solución totalmente homogénea, incrementando simultáneamente la temperatura a 75°C. Se introdujeron lentamente 225 g de bromuro de isopropilo en la solución obtenida a 55°C ± 3°C. La solución resultante se agitó continuamente, tras completar la introducción, a 55°C ± 5°C durante 20 horas en total desde el inicio de la adición. La solución de reacción obtenida

se utilizó para la purificación en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo 1: *

5 **Purificación de la mezcla que contiene 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona e impurezas [(Composición (1) a Composición (6))]**

10 Se añadieron 235 ml de agua caliente a la solución de reacción y se calentaron a 80°C durante una hora para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado. A continuación, se añadieron 300 ml de agua caliente y 250 ml de tolueno a 80°C, agitando suficientemente. Se separó la fase acuosa.

(1) Primer ajuste del pH

15 A la capa acuosa obtenida se añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua a 79°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora, con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa de la solución de reacción uniformemente a un valor de entre 8,4 y 8,7. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

(2) Segundo ajuste del pH

20 A la capa de tolueno obtenida se le añadieron 300 ml de tolueno y 300 ml de agua a 82°C y se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora, con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa uniformemente hasta un valor de entre 8,3 y 8,6. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

25 A la capa de tolueno se le añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a 82°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, se dejó reposar la solución resultante a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. La capa de tolueno obtenida se enfrió para depositar cristales. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con tolueno y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%).

30 Un análisis del producto para la pureza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento proporcionó un valor de 99,83% en peso de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona y 0,01% en peso de BPS.

35 **Ejemplo comparativo 1: purificación de la mezcla que contiene 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona e impurezas [Ejemplo comparativo frente a Ejemplo 1]**

40 Se añadieron 235 ml de agua caliente a la solución de reacción obtenida en el Ejemplo de referencia 1 y se calentaron a 80°C durante una hora para evaporar bromuro de isopropilo no reaccionado para la eliminación. A continuación, se añadieron 300 ml de agua caliente y 250 ml de tolueno a 80°C, bajo agitación suficiente. Se separó la capa acuosa.

45 A la capa acuosa obtenida se le añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua a 79°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora, con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa uniformemente hasta un valor de entre 8,4 y 8,7. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

50 A la capa de tolueno se le añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a 82°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, la solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

55 La capa de tolueno obtenida se enfrió para depositar cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con tolueno y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%).

Un análisis del producto para la pureza mediante cromatografía líquida proporcionó un valor de 98,4% en peso de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona y 1,5% en peso de BPS.

Ejemplo 2 *

60 Se introdujeron en un tanque de reacción 450 g de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona (BPS), 255 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 120 ml de agua y se mezclaron bajo agitación para homogeneizar toda la solución, incrementando la temperatura a 75°C. Se introdujeron lentamente 225 g de bromuro de isopropilo en la solución obtenida a 55°C ± 3°C. La solución resultante se agitó continuamente tras la finalización de la adición a 55± 5°C durante 20 horas en total desde el inicio de la adición.

65

Se añadieron 235 ml de agua caliente a la solución de reacción y se calentaron a 80°C durante una hora para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación. A continuación, se añadieron 300 ml de agua caliente y 250 ml de tolueno a 80°C bajo agitación suficiente. Se separó la capa acuosa.

5 A la capa acuosa obtenida se le añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua a 79°C, y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El tolueno utilizado en este punto se recuperó del utilizado para la cristalización de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona. El contenido de bromuro de isopropilo en la capa de tolueno era de 0,5% en peso. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora, con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa de la solución de reacción uniformemente a un valor de entre 8,4 y 8,7. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

10 A la capa de tolueno obtenida se le añadieron 300 ml de tolueno y 300 ml de agua a 82°C y se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora con el fin de ajustar el pH de la capa acuosa uniformemente a un valor de entre 8,3 y 8,6. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

15 A la capa de tolueno se le añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a 82°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A continuación, la solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. La capa de tolueno obtenida se enfrió para depositar cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con tolueno y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%).

20 Un análisis del producto para la pureza mediante cromatografía líquida de alto rendimiento indicó un valor de 99,83% en peso de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona y 0,01% en peso de BPS. Una medición del producto con un medidor de la diferencia de colores (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo: 1001DP) mostró que el valor de b era igual a 2,5 o inferior. No se observó coloreado.

Ejemplo comparativo 2 [Ejemplo comparativo frente al Ejemplo 2]

30 Se repitió el Ejemplo 2, excepto en que se añadió el tolueno recuperado para ajustar el pH y el contenido de bromuro de isopropilo de la capa de tolueno era de 5,5% en peso, proporcionando 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona con el mismo rendimiento y pureza. Sin embargo, el producto visualmente se encontraba coloreado de color amarillo.

Ejemplo 3 [Ejemplo para la (Composición 7) a (Composición 10) y (Composición 12) a (Composición 14)]

35 Se introdujeron en un tanque de reacción 210 g de BPS, 74,2 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 740 ml de agua, y se mezclaron bajo agitación para preparar una solución completamente homogénea, incrementando simultáneamente la temperatura a 80°C. Se añadieron 705 ml de tolueno a la solución obtenida a 70°C y se introdujeron bajo agitación 165 g de bromuro de isopropilo (iPr-Br). La solución resultante se agitó a una temperatura de entre 76°C y 80°C durante 8 horas. A continuación, se añadieron 4,8 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 22 g de bromuro de isopropilo y se agitó a una temperatura de entre 78°C y 80°C durante 6 horas. Además, se añadieron 3,3 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 25 g de bromuro de isopropilo y se hicieron reaccionar a una temperatura de entre 78°C y 81°C durante 8 horas.

45 Tras completar la reacción, se añadieron 300 ml de tolueno a la solución de reacción y se calentaron a 80°C durante 3 horas para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado para la eliminación completa.

50 A continuación, se añadieron a la solución de reacción 200 ml de agua, 694 ml de tolueno, 2,5 g de carbonato sódico anhidro (ceniza de sosa) y 10 ml de agua caliente y además se añadió una reacción acuosa al 48% de hidróxido sódico para ajustar el pH de la solución de reacción a $8,55 \pm 0,02$. Se dejó en reposo la solución resultante durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. A la capa de tolueno se añadieron 500 ml de agua y 800 ml de tolueno a una temperatura de entre 75°C y 80°C. La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se dejó bajo reposo durante 30 minutos. Se separó la capa de tolueno y se enfrió. Los cristales depositados se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 171,7 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%). En este punto, se analizó la cantidad de bromuro de isopropilo contenida en la capa de tolueno mediante cromatografía de gases, obteniendo un valor de 0,5% en peso.

60 La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona obtenida presentaba una pureza de 99% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

Ejemplo 4 [Ejemplo para (Composición 18) a (Composición 23)]

65 Se introdujeron en un tanque de reacción 450 g de BPS, 255 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico

y 120 ml de agua, y se mezclaron bajo agitación para homogeneizar la solución completa, incrementando simultáneamente la temperatura a 75°C. Se añadieron lentamente 225 g de bromuro de isopropilo a la solución obtenida a 55°C ± 3°C. La solución resultante se agitó continuamente adicionalmente a 55±5°C tras finalizar la adición.

5 La reacción se determinó transcurridas 20 horas en total desde el inicio de la adición. Se extrajo una parte de la solución de reacción como muestra y se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El resultado demostró que 67% era 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 32% de PBS y 1% de 4,4'-diisopropoxidifenilsulfona. La solución de reacción se calentó a 80°C durante una hora para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación. Además, se añadieron 24 ml de agua caliente (0,05 partes en peso por cada parte en peso de BPS) a la solución de reacción y se calentaron a 80°C durante una hora, y se añadieron 235 ml adicionales de agua caliente y se calentaron a 80°C durante una hora y se añadieron 235 ml adicionales de agua caliente y se calentaron a 80°C durante una hora para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación. Se extrajo una parte de la solución de reacción en forma de muestra y se analizó mediante HPLC. El resultado mostró que 70% de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 29% de BPS y 1% de 4,4'-diisopropoxidifenilsulfona. No se observó un incremento de un producto secundario, 4,4'-diisopropoxidifenilsulfona. A continuación, se añadieron 300 ml de agua caliente y 250 ml de tolueno bajo agitación suficiente y se separó la capa acuosa.

20 Se añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua a la capa acuosa a 79°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora para ajustar el pH de la solución de reacción uniformemente hasta un valor de entre 8,4 y 8,7. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

25 Se añadieron 300 ml de tolueno y 300 ml de agua a la capa de tolueno a 82°C y se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora con el fin de ajustar el pH de toda la solución uniformemente a un valor de entre 8,3 y 8,6. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. Además, se añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a la capa de tolueno a 82°C y se agitaron a la misma temperatura durante 2 horas. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

35 La capa de tolueno se enfrió hasta una temperatura de entre 10°C y 35°C para depositar los cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%). En este punto, la cantidad de bromuro de isopropilo contenida en la capa de tolueno se analizó mediante cromatografía de gases, siendo de 0,8% en peso.

40 Los polvos obtenidos presentaban una pureza de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona de 99% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, según medición mediante un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

40 **Ejemplo comparativo 3 [Ejemplo comparativo 3 frente al Ejemplo 3]**

45 Se repitió el Ejemplo 2, proporcionando 171,7 g de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona en forma de polvos (rendimiento: 70%), excepto en que se omitió el procedimiento para eliminar el bromuro de isopropilo no reaccionado, mediante la adición de 300 ml de tolueno a la solución de reacción, calentando a 80°C durante las 3 horas siguientes a completar la reacción.

50 El producto presentaba una pureza de 99% o superior y un valor de b de 4,1 medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). Se encontraba coloreado de color amarillo pálido.

Ejemplo comparativo 4 [Ejemplo comparativo frente al Ejemplo 4]

55 Se introdujeron en un tanque de reacción 450 g de BPS, 255 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 120 ml de agua, y se mezclaron bajo agitación para homogeneizar la solución por completo, incrementando simultáneamente la temperatura a 75°C. Se añadieron lentamente 225 g de bromuro de isopropilo a la solución obtenida a 55°C ± 3°C. La solución resultante se agitó continuamente a 55°C ± 5°C tras finalizar la adición.

60 La reacción se terminó transcurridas 20 horas en total desde el inicio de la adición. Se extrajo una parte de la solución de reacción a modo de muestra y se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). El resultado mostró 67% de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 32% de BPS y 1% de 4,4'-diisopropoxidifenilsulfona. Se añadieron 235 ml de agua caliente (0,52 partes en peso por cada parte en peso de BPS) a la solución de reacción y se calentaron a 80°C durante una hora con el fin de evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación. Se extrajo una solución de reacción como muestra y se analizó mediante HPLC. El resultado mostró que 70% de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, 26% de BPS y 4% de 4,4'-diisopropoxidifenilsulfona. Se observó un incremento de un producto secundario, 4,4'-diisopropoxidifenilsulfona. A continuación, se añadieron 300

ml de agua caliente y 250 ml de tolueno a 80°C, agitando suficientemente, y se separó la capa acuosa.

5 Se añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua a la capa acuosa a 79°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora para ajustar el pH de la solución de reacción uniformemente hasta un valor de entre 8,4 y 8,7. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

10 Se añadieron 300 ml de tolueno y 300 ml de agua a la capa de tolueno a 82°C y se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora para ajustar el pH de toda la solución uniformemente hasta un valor de entre 8,3 y 8,6. Se dejó reposar la solución resultante a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. Además, se añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a la capa de tolueno a 82°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución resultante se dejó bajo reposo a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

15 La capa de tolueno se enfrió a una temperatura de entre 10°C y 35°C para depositar cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%). En este punto, se analizó mediante cromatografía de gases la cantidad de bromuro de isopropilo contenida en la capa de tolueno, siendo de 0,8% en peso.

20 La pureza de los polvos obtenidos de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona era de 99% o más y presentaba un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

25 **Ejemplo 5 ***

30 En el Ejemplo 5 y en el Ejemplo de referencia 2, se utilizó agua destilada en todas las ocasiones. En el Ejemplo comparativo 5 y en el Ejemplo de referencia 3, se utilizó agua industrial en todos los casos. El agua destilada y el agua industrial se midieron para el contenido de componentes de hierro con un espectroscopio de emisión de plasma-atómico acoplada inductivamente. La primera contenía 0,05 ppm o menos de componentes de hierro y la última, 0,26 ppm.

35 Se utilizaron tanques GL como tanques de reacción y de purificación en el Ejemplo 5 y en el Ejemplo de referencia 2 y tanques SUS, que habitualmente se utilizan en la técnica, y en el Ejemplo comparativo 5 y en el Ejemplo de referencia 3.

40 Se introdujeron en un tanque GL 450 g de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona (BPS), 255 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 120 ml de agua destilada, y se mezclaron bajo agitación para homogeneizar toda la solución, incrementando simultáneamente la temperatura a 75°C. Se añadieron lentamente 225 g de bromuro de isopropilo a la solución obtenida a 55°C ± 3°C. La solución resultante se agitó continuamente adicionalmente a 55±5°C tras finalizar la adición. Transcurridas 20 horas en total desde el inicio de la adición, se añadieron 235 ml de agua destilada a 80°C a la solución de reacción. La solución resultante se calentó a 80°C durante una hora para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación. A continuación, se añadieron 300 ml de agua destilada a 80°C y 250 ml de tolueno a 80°C, agitando suficientemente, y se separó la capa acuosa.

45 A continuación, se añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua destilada a la capa acuosa a 79°C y se agitaron a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora para ajustar el pH de la solución de reacción uniformemente hasta un valor de entre 8,3 y 8,7. La solución resultante se dejó en reposo a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. 50 Además, se añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a la capa de tolueno a 82°C y se agitaron a la misma temperatura durante 2 horas. La solución resultante se dejó en reposo a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

55 La capa de tolueno obtenida se enfrió para depositar los cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%).

60 La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona obtenida presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1011 DP). No se observó coloreado.

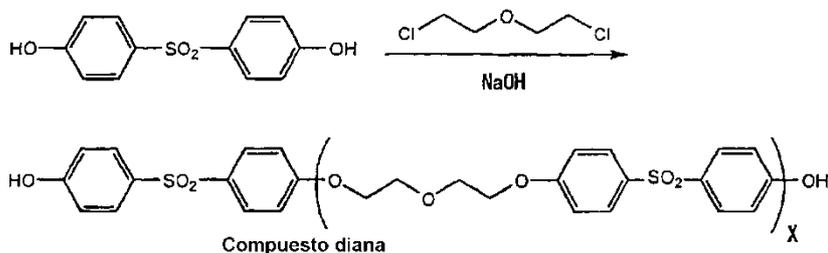
Ejemplo comparativo 5 [Ejemplo comparativo frente a Ejemplo 5]

65 Se repitió el Ejemplo 4, proporcionando 368,0 g de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona en forma de polvos (rendimiento: 70%), excepto en que se utilizaron tanques SUS en lugar de los tanques GL, y agua industrial en lugar de agua destilada.

La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona obtenida presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 4,1 medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1011 DP). Se encontraba coloreado de color rosa pálido.

5

Ejemplo de referencia 2



10 (en el que x es un número entero entre 1 y 10)

Se introdujeron en un tanque GL 47,5 ml de agua destilada, 25,6 g de hidróxido sódico y 80,0 g de 4,4'-dihidroxydifenilsulfona, y se agitaron para la disolución a $110^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. A la solución resultante se le añadieron 20,34 g de bis(2-cloroetil)-éter a una temperatura de entre 110°C y 112°C y se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Tras completarse la reacción, se añadieron 108,1 ml de agua caliente a la solución de reacción y se enfrió a 80°C . Se añadieron 167,4 ml de una solución acuosa al 90% de metanol a 70°C y se agitó durante 30 minutos para homogeneizar la solución. A continuación, se añadieron lentamente 116,4 g de ácido clorhídrico al 10% a 71°C para obtener un pH de entre 4 y 5. La solución resultante se mantuvo a 71°C durante una hora, se enfrió a una temperatura de entre 25°C y 30°C y se mantuvo adicionalmente durante 8 horas. Los cristales depositados se separaron mediante filtración, se lavaron con 200 ml de una solución acuosa al 50% de metanol y se secaron, proporcionando 63,2 g del compuesto diana en forma de polvos. Rendimiento: 78%.

El compuesto diana obtenido presentaba una pureza de 99% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

Ejemplo de referencia 3

Se repitió el Ejemplo de referencia 2, proporcionando 63,2 g del compuesto diana en forma de polvos (rendimiento: 78%), excepto en que se utilizaron tanques SUS en lugar de tanques GL y agua industrial en lugar de agua destilada.

El compuesto diana obtenido presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 4,1 medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). Se encontraba coloreado de color rosa pálido.

Ejemplo 6

El agua utilizada en los Ejemplos 6 y 7, el Ejemplo comparativo 6 y los Ejemplos de referencia 4 y 5 era agua industrial de utilización general. Una medición con un espectroscopio de emisión de plasma-atómica acoplada inductivamente mostró que el contenido de iones metálicas en el agua industrial era de 0,1 ppm o superior.

Se introdujeron en un tanque de reacción SUS 450 g de 4,4'-dihidroxydifenilsulfona (BPS), 255 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 120 ml de agua, y se mezclaron bajo agitación para homogeneizar toda la solución, incrementando simultáneamente la temperatura a 75°C . Se añadieron lentamente 225 g de bromuro de isopropilo a la solución obtenida a $55^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. La solución resultante después se agitó continuamente a $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ tras finalizar la adición. Se añadieron 235 ml de agua caliente a la solución de reacción transcurridas 20 horas en total desde el inicio de la adición. La solución resultante se calentó a 80°C durante una hora para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación. A continuación, se añadieron 300 ml de agua caliente y 250 ml de tolueno a 80°C , agitando suficientemente, y se separó la capa acuosa.

A continuación, se añadieron 1100 ml de tolueno y 200 ml de agua a la capa acuosa a 79°C y se agitaron a la misma temperatura durante 30 minutos. Además, se añadió lentamente ácido sulfúrico diluido al 30% bajo agitación a 82°C durante una hora con el fin de ajustar el pH de la solución de reacción uniformemente a un valor de entre 8,3 y 8,7, y se añadieron 2,7 ml de una solución acuosa al 5% de sal disódica de EDTA. La solución resultante se dejó reposar a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno. Además, se añadieron 250 ml de tolueno y 250 ml de agua a la capa de tolueno a 82°C y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución resultante se dejó en reposo a 82°C durante 30 minutos y se separó la capa de tolueno.

55

La capa de tolueno se enfrió para depositar cristales. Los cristales se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 368,0 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%).

La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona obtenida presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

Ejemplo 7

Se introdujeron en un tanque de reacción SUS 210 g de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona (BPS), 74,2 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 740 ml de agua, y se mezclaron bajo agitación para homogeneizar toda la solución, incrementando la temperatura simultáneamente a 80°C. A la solución obtenida se le añadieron 705 ml de tolueno a 70°C y se añadieron lentamente 165 g de bromuro de isopropilo (iPr-Br). La solución resultante se agitó a una temperatura de entre 76°C y 80°C durante 8 horas. A continuación, se añadieron 4,8 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 22 g de bromuro de isopropilo y se agitó a una temperatura de entre 78°C y 80°C durante 6 horas. Además, se añadieron 3,3 ml de una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico y 25 g de bromuro de isopropilo y se hizo reaccionar a una temperatura de entre 78°C y 81°C durante 8 horas. Tras completarse la reacción, se añadieron 300 ml de tolueno a la solución de reacción y se calentó a 80°C durante 3 horas para evaporar el bromuro de isopropilo no reaccionado, para la eliminación completa.

A continuación, se añadieron 200 ml de agua, 694 ml de tolueno, 2,5 g de carbonato sódico anhidro (ceniza de sosa) y 10 ml de agua caliente y además se añadió una solución acuosa al 48% de hidróxido sódico con el fin de ajustar el pH de la solución de reacción a $8,55 \pm 0,02$. A la solución resultante se le añadieron 1,2 ml de una solución acuosa al 5% de sal disódica de EDTA y se dejó en reposo durante 30 minutos. A continuación, se separó la capa de tolueno. Se añadieron 500 ml de agua y 800 ml de tolueno a la capa de tolueno a una temperatura de entre 75°C y 80°C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se separó la capa de tolueno.

Se enfrió la capa de tolueno. Los cristales depositados se separaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 171,7 g del compuesto diana, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, en forma de polvos (rendimiento: 70%).

La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona obtenida presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

Ejemplo comparativo 6 [Ejemplo comparativo frente al Ejemplo 5]

Se repitió el Ejemplo 5, proporcionando 368,0 g de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona en forma de polvos (rendimiento: 70%), excepto en que se omitió la operación de adición de una solución acuosa al 5% de sal disódica de EDTA a la solución de reacción durante el procedimiento de purificación.

La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona obtenida presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 4,1 medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). Se encontraba coloreado con un color amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 4: producción del mismo compuesto diana que en el Ejemplo de referencia 2

En un matraz de cuatro cuellos de 500 ml se introdujeron 47,5 ml de agua, 25,6 g de hidróxido sódico y 80,0 g de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona y se agitó para la disolución a $110^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas. Se añadieron 20,34 g de bis(2-cloroetil)éter a la solución resultante a una temperatura de entre 110°C y 112°C y se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Tras completar la reacción, se añadieron 108,1 ml de agua caliente a la solución de reacción y se enfrió a 80°C. Se añadieron 167,4 ml de una solución acuosa al 90% de metanol a la solución resultante y se agitó durante 30 minutos para homogeneizar la solución. A continuación, se añadieron 0,5 ml de una solución acuosa al 5% de sal disódica de EDTA y se añadieron lentamente 116,4 g de ácido clorhídrico al 10% a 71°C para ajustar el pH hasta un valor de entre 4 y 5. La solución resultante se dejó a 71°C durante una hora, se enfrió hasta una temperatura de entre 25°C y 30°C, y se dejó adicionalmente durante 8 horas. Los cristales depositados se separaron mediante filtración, se lavaron con 200 ml de una solución acuosa al 50% de metanol y se secaron, proporcionando 63,2 g del compuesto diana en forma de polvos. Rendimiento: 78%.

El compuesto diana presentaba una pureza de 99% o superior y un valor de b de 2,5 o inferior, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). No se observó coloreado.

Ejemplo de referencia 5

5 Se repitió el Ejemplo de referencia 4, proporcionando 63,2 g del compuesto diana en forma de polvos (rendimiento: 78%), excepto en que se omitió la operación de adición de solución acuosa al 5% de sal disódica de EDTA a la solución de reacción durante el procedimiento de purificación.

10 El compuesto diana obtenido presentaba una pureza de 98% o superior y un valor de b de 4,1, medido con un medidor de diferencia de color (fabricado por Nippon Denshoku Kogyo Co., Ltd., modelo 1001 DP). Se encontraba coloreado con un color amarillo pálido.

Ejemplo 7 *

15 Una cantidad de 577 g de 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona, que había sido cristalizada a partir de tolueno y filtrada de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 y que en el Ejemplo 1 y todavía no secado, formó un compuesto molecular con tolueno y presentaba el solvente de tolueno adjunto además del tolueno de solvatación. La 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona antes de secarse se calentó para secarla bajo presión reducida con un secador de palas bajo las condiciones de operación siguientes:

20 grado de reducción de la presión: 8,0 a 20,0 kPa (60 a 150 mmHg)
Temperatura de calentamiento: 80°C a 85°C
Tasa de agitación: 2 a 3 revoluciones/minuto
Duración del secado: 16 horas

25 Tras secar el compuesto, 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona contenía 0,1% en peso o menos de tolueno. No se observaron partículas en bloque. El producto se pulverizó fácilmente formando partículas finas incluso en el posterior procedimiento de pulverización.

Ejemplo comparativo 7 [Ejemplo comparativo frente al Ejemplo 7]

30 Se calentó 4-isopropoxi-4'-hidroxidifenilsulfona bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 7 para secarla bajo las mismas condiciones que en el Ejemplo 8, excepto en que se utilizó un secador con calentamiento bajo presión reducida sin aparato de agitación, en lugar de un secador de palas. Tras secar el compuesto, se observó una gran cantidad de partículas en bloque. El compuesto después del secado era más pesado que el del Ejemplo 7. Además, se requirió un tiempo prolongado para pulverizar el compuesto hasta un tamaño de partícula prefijado para el producto en el posterior procedimiento de pulverización.

Aplicabilidad industrial:

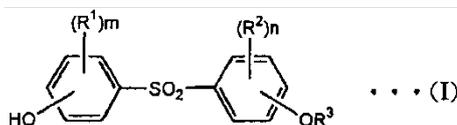
40 Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a procedimientos para producir monoéteres de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona, en los que un compuesto diana altamente puro no coloreado puede aislarse eficientemente a partir de una mezcla que incluso contiene el compuesto diana e impurezas a concentraciones elevadas.

45 Los monoéteres de 4,4'-dihidroxidifenilsulfona son compuestos que resultan útiles como reveladores. Los procedimientos de la presente invención proporcionan establemente productos de alta calidad que presentan un elevado valor de uso en la industria.

REIVINDICACIONES

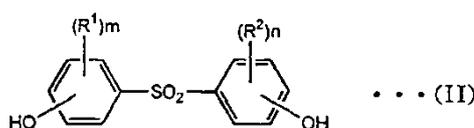
1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)

5



(en la que R¹ y R² son, cada uno independientemente, halógeno, alquilo que presenta 1 a 8 carbonos o alquenoilo que presenta 2 a 8 carbonos; m y n son, cada uno independientemente, 0 o un número entero de 1 a 4; y R³ es alquilo que presenta 1 a 8 carbonos, alquenoilo que presenta 2 a 8 carbonos, cicloalquilo que presenta 3 a 8 carbonos o aralquilo opcionalmente sustituido), caracterizado por que, en un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)

10



15

(en la que R¹, R², m y n son como se ha definido anteriormente) con un exceso de un compuesto de fórmula (III)



20

(en la que R³ es como se ha definido anteriormente y X es halógeno) en un solvente en presencia de una base y la reacción obtenida es purificada, está previsto un procedimiento para que una parte sin reaccionar del compuesto de fórmula (III) sea eliminada de la solución producida por la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III),

25

en el que el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) es un procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) junto con el solvente de reacción a partir de la solución de reacción por destilación.

30

2. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en el que dicha solución de reacción es la solución de reacción tras la finalización de la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III).

35

3. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o 2 en el que está previsto el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) a partir de la solución de reacción inmediatamente tras la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III) en un solvente en presencia de un álcali.

40

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3 en el que está previsto un procedimiento para ajustar el pH de las soluciones que incluyen la solución de reacción en el procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I), y está previsto el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) a partir de la solución de reacción inmediatamente antes del procedimiento para ajustar el pH de las soluciones que incluyen la solución de reacción.

45

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4 en el que el procedimiento para eliminar el compuesto de fórmula (III) es un procedimiento para eliminar el compuesto junto con una mezcla de agua y un solvente azeotrópico con agua por destilación.

50

6. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el solvente de reacción es agua.

55

7. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que está previsto un procedimiento para depositar el compuesto de fórmula (I) a partir de un solvente orgánico como cristales en el procedimiento de producción del compuesto de fórmula (I), y el compuesto de fórmula (III) es eliminado de manera que la concentración del compuesto en el solvente orgánico es 1% en peso o inferior.

8. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1,

en el que una cantidad de la base es 1,5 a 3 moles respecto a un mol del compuesto de fórmula (II),

en el que el solvente es un solvente acuoso,

en el que una cantidad del solvente acuoso es 0,3 a 1,5 partes en peso respecto a una parte en peso del compuesto

de fórmula (II), y

en el que el compuesto de fórmula (III) es eliminado por destilación bajo calentamiento y eliminado adicionalmente a continuación por destilación bajo calentamiento tras añadir más agua.

5 9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8 en el que una cantidad de agua añadida se encuentra en el intervalo de 0,03 y 0,1 partes en peso respecto a una parte en peso del compuesto de fórmula (II).

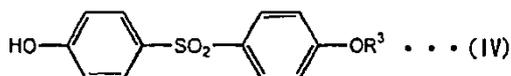
10 10. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8 en el que una cantidad de agua añadida se encuentra en el intervalo de 0,04 y 0,08 partes en peso respecto a una parte en peso del compuesto de fórmula (II).

15 11. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 8 en el que se añade agua separadamente en dos o más momentos.

20 12. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11 en el que una cantidad de agua añadida al inicio se encuentra en el intervalo de 0,03 y 0,1 partes en peso respecto a una parte en peso del compuesto de fórmula (II).

13. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 11 en el que una cantidad de agua añadida es de entre 0,04 y 0,08 partes en peso respecto a una parte en peso del compuesto de fórmula (II).

25 14. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto representado por la fórmula (IV)



30 (en la que R³ es alquilo que presenta 1 a 8 carbonos, alqueno que presenta 2 a 8 carbonos, cicloalquilo que presenta 3 a 8 carbonos o aralquilo sustituido opcionalmente).