

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 755**

51 Int. Cl.:

C07C 315/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2012 PCT/EP2012/056611**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.10.2012 WO12143279**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2012 E 12714685 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2699541**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de dihalodifenilsulfonas partiendo de ácidos orgánicos**

30 Prioridad:

18.04.2011 US 201161476413 P

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

09.10.2017

73 Titular/es:

**SOLVAY SPECIALTY POLYMERS USA, LLC.
(100.0%)
4500 McGinnis Ferry Road
Alpharetta, GA 30005-3914, US**

72 Inventor/es:

LOUIS, CHANTAL

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 636 755 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 la fabricación de dihalodifenilsulfonas partiendo de ácidos orgánicos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la fabricación de dihalodifenilsulfonas tales como 4,4'-diclorodifenilsulfona.

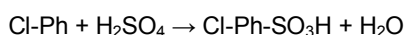
Antecedentes de la invención

La 4,4'-diclorodifenilsulfona, abreviada como DCDPS, es una sulfona orgánica con la fórmula $(ClC_6H_4)_2SO_2$. Lo más comúnmente, se usa como un monómero clave en la fabricación de polímeros de sulfona.

10 Otras dihalodifenilsulfonas diferentes a la 4,4'-diclorodifenilsulfona y derivados relacionados también son de gran importancia industrial. Se pueden mencionar, entre otros, el 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)bifenilo o el 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)terfenilo.

15 La DCDPS se puede preparar de diversos modos. Generalmente, se prepara mediante una reacción de sulfonación de Friedel-Crafts en dos etapas y una reacción de sulfonilación.

20 La DCDPS se puede sintetizar según se describe por US 4.983.773 al tratar clorobenceno con ácido sulfúrico a una temperatura de 200-250°C. La reacción se puede realizar en presencia de ácido bórico o ácido trifluorometanosulfónico, lo que incrementa el rendimiento de DCDPS al reducir la formación de los isómeros 2,4' y 3,4'. La reacción llega a la finalización en aproximadamente 10 horas y produce un alto rendimiento de 4,4'-diclorodifenilsulfona.



25 $Cl-Ph + Cl-Ph-SO_3H \rightarrow Cl-Ph-SO_2-Ph-Cl + H_2O$

El uso de alta temperatura conduce a una disminución en la selectividad (80-87% del isómero 4,4') y también requiere el uso de un costoso material de construcción resistente a la corrosión.

30 También se ha descrito el uso de temperaturas inferiores. Da una regioselectividad superior pero requiere sustratos activados.

35 El documento US 3.415.887 describe la síntesis de DCDPS partiendo de trióxido de azufre, sulfato de dietilo y clorobenceno. La reacción es exotérmica y se debe emplear enfriamiento externo para mantener la temperatura hasta un nivel no mayor de aproximadamente 15°C a fin de limitar la descomposición de los productos intermedios. La reacción se lleva a cabo a temperaturas inferiores y conduce a una regioselectividad superior. También se puede usar sulfato de dimetilo en sustitución del sulfato de dietilo. Sin embargo, el uso de sulfato de dietilo o sulfato de dimetilo se ha rechazado firmemente debido a su gran toxicidad que provoca problemas significativos asociados con su uso y transporte.

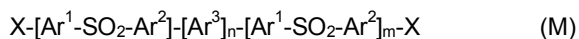
40 Ullmann F. y cols. "Ueber Dichlor-difenilsulfon", Chemische Berichte, 1907, páginas 641-648, XP002678069, divulgan la síntesis de derivados de diclorodifenilsulfona a través de métodos diferentes. En particular, se sintetiza de ese modo 4,4'-diclorodifenilsulfona mediante la condensación a baja temperatura entre clorobenceno y ácido clorobencenosulfónico, mediante la reacción de clorobenceno con ácido sulfúrico fumante (SO_3 al 50%) en presencia de ácido clorhídrico seco, mediante la reacción de clorobenceno con una mezcla de ácido clorosulfónico y ácido sulfúrico fumante o mediante la condensación de una cantidad equimolar de cloruro de clorobencenosulfonyl y clorobenceno en presencia de cloruro de aluminio.

45 Spiegelberg L. y cols. "Ueber Nitro-, Amido-, und Bromosulfobenzolsäuren", Justus Liebigs Annalen, 1879, páginas 257-306 (XP002678070) divulgan la reacción de monobromobenceno con ácido sulfúrico fumante con el propósito de preparar ácido p-bromobencenosulfónico, aunque se menciona la formación de pequeñas cantidades de 4,4'-dibromodifenilsulfona.

Así, sigue habiendo una necesidad importante de una ruta alternativa para fabricar manufacture dihalodifenilsulfonas y derivados relacionados con un alto rendimiento y una alta regioselectividad, a baja temperatura y en ausencia de reactivos tóxicos.

La invención

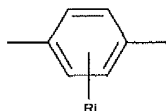
5 Estas necesidades se cubren mediante un procedimiento según la presente invención que permite la preparación de una molécula (M) de la fórmula:



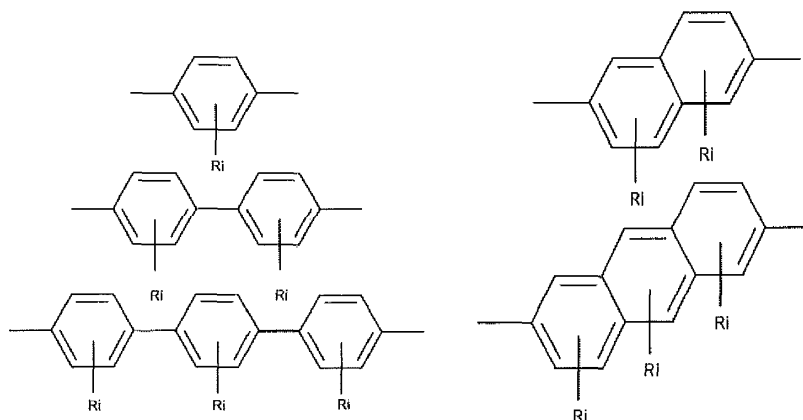
en la que n y m son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4 ;

en la que X es un halógeno seleccionado de cloro, flúor, bromo y yodo ;

10 en la que Ar¹, Ar² son iguales o diferentes entre sí y son restos aromáticos de la fórmula:



en la que Ar³ se selecciona del grupo que consiste en :



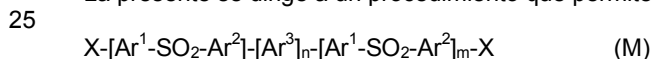
15 en donde cada Ri se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, éter, tioéter, ácido carboxílico, éster, amida, imida, sulfonato de metal alcalino o alcalinotérreo, sulfonato de alquilo, fosfonato de metal alcalino o alcalinotérreo, fosfonato de alquilo, amina y amonio cuaternario;

al hacer reaccionar entre sí al menos un ácido, según se especifica en la reivindicación 1, trióxido de azufre y al menos un halobenceno,.

20 El procedimiento según la presente invención proporciona una ruta alternativa de coste inferior para preparar las moléculas mencionadas anteriormente y en particular DCDPS a baja temperatura (por debajo de 200°C) y con alta regioselectividad, sin el uso de un material de construcción resistente a la corrosión costoso.

Descripción detallada de la invención

La presente se dirige a un procedimiento que permite la preparación de una molécula (M) de la fórmula:

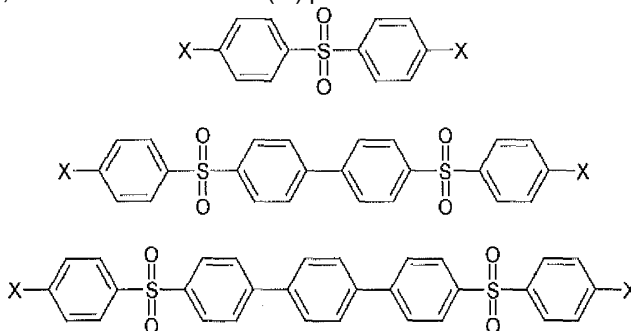


según se describe anteriormente, al hacer reaccionar entre sí al menos un ácido, según se especifica en la reivindicación 1, trióxido de azufre y al menos un halobenceno.

30

En la molécula (M), n y m son preferiblemente independientemente 0, 1 o 2, más preferiblemente n y m son 0 o 1. Además, X se selecciona preferiblemente de F y Cl. Además, Ri preferiblemente se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógenos y halógenos, más preferiblemente todos los Ri son hidrógenos.

5 Según la presente invención, la susodicha "molécula (M)" puede ser notablemente una de las siguientes moléculas:



10 donde X puede ser igual o diferente y son cualesquiera átomos de halógeno elegidos de cloro, flúor, bromo y yodo. La estructura anterior también puede estar sustituida con grupos similares a los Ri descritos anteriormente.

15 En otras palabras, la molécula (M) puede ser una dihalodifenilsulfona tal como 4,4'-diclorodifenilsulfona, 4,4'-difluorodifenilsulfona, 4,4'-dibromodifenilsulfona y 4,4'-diyododifenilsulfona o derivados mixtos. Se obtenían resultados excelentes para la preparación de 4,4'-diclorodifenilsulfona.

20 La molécula (M) también puede ser 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonil)bifenilo o 4,4''-bis-(4-clorofenilsulfonil)terfenilo.

En el procedimiento según la presente invención, la molécula (M) se prepara al hacer reaccionar entre sí al menos un ácido, según se especifica en la reivindicación 1, trióxido de azufre y al menos un halobenceno.

25 Cada uno de los reactivos usados durante el procedimiento inventado preferiblemente está seco y preferiblemente presenta un nivel de pureza de al menos 95 %, más preferiblemente al menos 98% y lo más preferiblemente al menos 99%.

30 El "al menos un ácido" usado en el procedimiento según la presente invención se selecciona del grupo que consiste en ácidos fosfónicos, sulfónicos, carboxílicos o mezclas de los mismos.

Más precisamente, el ácido fosfónico puede ser un mono-, di- o triácido fosfónico. El término genérico "ácido fosfónico" se refiere a un miembro de la clase de ácidos orgánicos con la fórmula general $ROP(OH)_2$ o $RP(=O)(OH)_2$, donde R se puede elegir de alquilo, alquilo halogenado, arilo, arilo halogenado.

35 En particular, el ácido sulfónico puede ser un mono-, di- o triácido sulfónico. El término genérico "ácido sulfónico" se refiere a un miembro de la clase de ácidos orgánicos con la fórmula general $R-S(=O)_2-OH$, donde R se puede elegir de alquilo, alquilo halogenado, arilo, arilo halogenado.

40 En particular, el ácido carboxílico puede ser un mono-, di- o triácido carboxílico. El término genérico "ácido carboxílico" se refiere a un miembro de la clase de ácidos orgánicos con la fórmula general $R-C(=O)-OH$, donde R se puede elegir de alquilo, alquilo halogenado, arilo, arilo halogenado. En alguna realización particular, R también puede ser un polímero y en particular un polímero que comprende unidades recurrentes de perfluoroalcano. Estos productos, por ejemplo, se comercializan bajo el nombre comercial Flemion Ion[®] vendido por Asahi Glass.

45 En una realización más preferida, el "al menos un ácido" usado en el procedimiento según la presente invención es un ácido sulfónico o un ácido carboxílico. Aún más preferiblemente, el ácido es un ácido alcanocarboxílico halogenado o ácido alcanosulfónico halogenado. Todavía más preferiblemente, el ácido es un ácido alcanocarboxílico fluorado o un ácido alcanosulfónico fluorado. Lo más preferiblemente, el ácido es un ácido alcanocarboxílico perfluorado o un ácido alcanosulfónico perfluorado. Se obtenían excelentes resultados cuando el ácido era ácido trifluoroacético (TFA) o ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) o ácido nonafluorobutano-1-sulfónico.

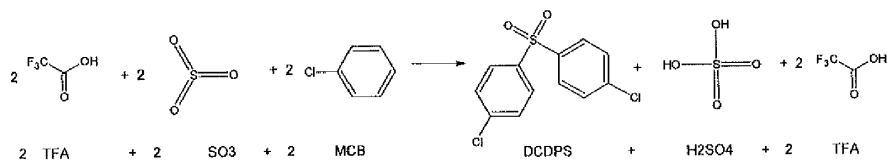
50 En una realización particular, el "al menos un ácido" usado en el procedimiento según la presente invención es preferiblemente una mezcla de un ácido alcanocarboxílico perfluorado o un ácido alcanosulfónico perfluorado con ácido bórico. Más preferiblemente, el "al menos un ácido" es una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido bórico.

55 En otra realización preferida, el "al menos un ácido" usado en el procedimiento según la presente invención es preferiblemente un ácido sulfónico o fosfónico. Más preferiblemente, el ácido es un ácido arilsulfónico o un ácido arilfosfónico.

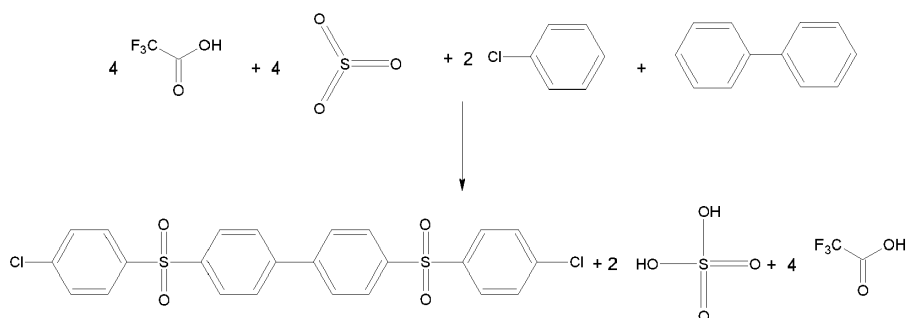
El trióxido de azufre usado en el procedimiento según la presente invención puede ser gaseoso o líquido. Preferiblemente, es gaseoso. También se puede usar óleum o ácido sulfúrico fumante.

5 El término "halobenceno" está destinado a indicar cualquier derivado halogenado de benceno. Puede estar mono-, di- o trihalogenado. El halobenceno es preferiblemente un monohalobenceno en el que el átomo de halógeno se elige de cloro, flúor, bromo y yodo. Más preferiblemente, el halobenceno es monoclórobenceno (MCB).

10 El procedimiento de la invención para la preparación de 4,4-diclorodifenilsulfona, partiendo de MCB y TFA, se puede describir según el siguiente esquema de reacción (Esquema 1) :

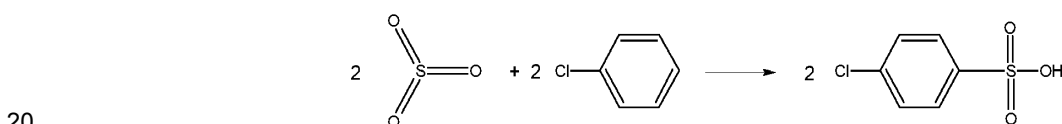


De forma similar, el procedimiento para la preparación de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)bifenilo se puede describir según el siguiente Esquema (II) :

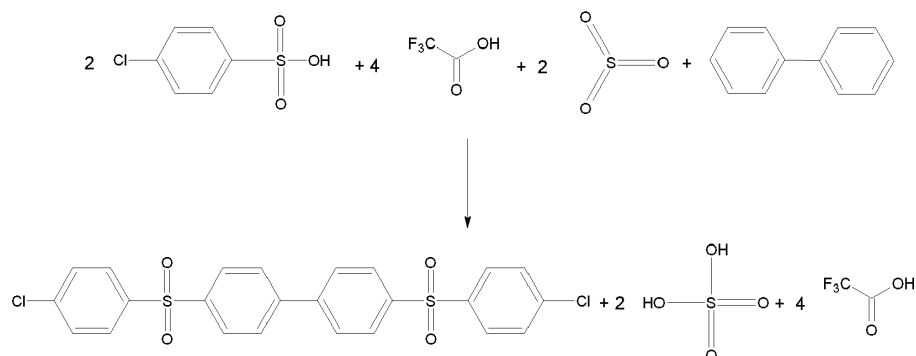


15 El procedimiento se puede llevar a cabo en una sola etapa, en un recipiente, como se muestra en el Esquema I y II, o en varias etapas. Por ejemplo, la preparación de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)bifenilo puede proceder en primer lugar con la formación de ácido 4-clorobenzenosulfónico seguida por la reacción del mismo con bifenilo en presencia de al menos un ácido y trióxido de azufre como sigue (Esquema III):

Etapa 1 :



Etapa 2:



25 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en cada etapa del procedimiento a una temperatura de menos de 200°C, más preferiblemente de menos de 180°C, aún más preferiblemente de menos de 160°C y lo más preferiblemente de menos de 140°C. Por otra parte, el procedimiento según la presente invención se

lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de más de -40°C , más preferiblemente de más de 0°C , aún más preferiblemente de más de 20°C y lo más preferiblemente de más de 40°C .

5 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a una presión de menos de 10 atm, más preferiblemente de menos de 7 atm, aún más preferiblemente de menos de 5 atm y lo más preferiblemente de menos de 2 atm. Por otra parte, el procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de más de $0,5\text{ atm}$, más preferiblemente de más de $0,6\text{ atm}$, aún más preferiblemente de más de $0,7\text{ atm}$ y lo más preferiblemente de más de $0,8\text{ atm}$. Se obtenían excelentes resultados cuando el procedimiento según la presente invención se llevaba a cabo a presión atmosférica.

10 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente bajo una atmósfera inerte, típicamente una atmósfera de nitrógeno, y especialmente bajo condiciones anhidras.

15 En una realización particular, el procedimiento según la presente invención comprende las siguientes etapas (a) a (e) :

(a) El al menos un ácido y el al menos un halobenceno se añaden al medio de reacción a una temperatura T1 ;

(b) El medio de reacción se mantiene a una temperatura T2 ;

(c) Se añade trióxido de azufre al medio de reacción;

(d) El medio de reacción se mantiene a una temperatura T3 ;

20 (e) La molécula (M) se aísla del medio de reacción.

25 En la etapa (a), la temperatura T1 es preferiblemente de menos de 100°C , más preferiblemente de menos de 80°C , aún más preferiblemente de menos de 60°C y lo más preferiblemente de menos de 40°C . Por otra parte, la temperatura T1 es preferiblemente de más de -40°C , más preferiblemente de más de -20°C , aún más preferiblemente de más de 0°C y lo más preferiblemente de más de 10°C . Se obtenían resultados excelentes cuando T1 era temperatura ambiente.

30 Después de la etapa (a), el medio de reacción se mantiene preferiblemente a una temperatura T2. La temperatura T2 es preferiblemente de menos de 120°C , más preferiblemente de menos de 100°C , aún más preferiblemente de menos de 90°C y lo más preferiblemente de menos de 80°C . Por otra parte, la temperatura T2 es preferiblemente de más de -20°C , más preferiblemente de más de 0°C , aún más preferiblemente de más de 10°C y lo más preferiblemente de más de 20°C . Se obtenían resultados excelentes cuando T2 estaba comprendida entre 30 y 70°C .

35 En la etapa (c), el trióxido de azufre se añade preferiblemente muy lentamente. Típicamente, el trióxido de azufre se añade a lo largo de un tiempo de 5 minutos a 10 horas, dependiendo de la capacidad de enfriamiento del medio de reacción. El medio de reacción se mantiene preferiblemente a una temperatura T2 mediante medios de enfriamiento externo.

40 Durante la etapa (d), la temperatura se mantiene preferiblemente a una temperatura T3. La temperatura T3 es preferiblemente de menos de 140°C , más preferiblemente de menos de 130°C , aún más preferiblemente de menos de 120°C y lo más preferiblemente de menos de 110°C . Por otra parte, la temperatura T3 es preferiblemente de más de 0°C , más preferiblemente de más de 10°C , aún más preferiblemente de más de 20°C y lo más preferiblemente de más de 30°C . Se obtenían buenos resultados cuando T3 estaba comprendida entre 30 y 110°C . También se obtenían excelentes resultados cuando el procedimiento se llevaba a cabo al añadir una etapa (d*) en la que el medio de reacción se mantenía a una temperatura T3', diferente de las temperaturas T3. La temperatura T3' se elige según los intervalos preferidos descritos para la temperatura T3 detallada anteriormente.

Preferiblemente, el medio de reacción es homogéneo.

50 En otra realización particular, el procedimiento según la presente invención comprende las siguientes etapas (a') a (k') :

(a') El al menos un halobenceno se añade a un primer medio de reacción a una temperatura T1*

(b') El primer medio de reacción se mantiene a una temperatura T2* ;

(c') Se añade trióxido de azufre al primer medio de reacción para formar un ácido halobencenosulfónico anhidro;

- (d') El al menos un ácido se añade a un segundo medio de reacción separado a una temperatura T3* ;
- (e') Se añade trióxido de azufre al segundo medio de reacción ;
- (f') El segundo medio de reacción se mantiene a una temperatura T4* ;
- 5 (g') El primer medio de reacción se combina entonces con el segundo medio de reacción para obtener un tercer medio de reacción a una temperatura T5* ;
- (h') El tercer medio de reacción se mantiene a una temperatura T6* ;
- (i') Opcionalmente, una cantidad adicional del al menos un halobenceno o un compuesto aromático (A) se añade al tercer medio de reacción a una temperatura T7* ;
- (j') El tercer medio de reacción se mantiene a una temperatura T8* ;
- 10 (k') La molécula (M) se aísla del tercer medio de reacción.
- En las etapas (a') y (b'), las temperaturas T1* y T2* se eligen según los intervalos preferidos descritos para las temperaturas T1 y T2 detalladas anteriormente.
- 15 En la etapa (c'), el trióxido de azufre preferiblemente se añade muy lentamente. Típicamente, el trióxido de azufre se añade a lo largo de un tiempo de 5 minutos a 10 horas, dependiendo de la capacidad de enfriamiento del medio de reacción. El medio de reacción se mantiene preferiblemente a una temperatura T2* por medios de enfriamiento externo.
- 20 En la etapa (d'), la temperatura T3* es preferiblemente de menos de 100°C, más preferiblemente de menos de 80°C, aún más preferiblemente de menos de 60°C y lo más preferiblemente de menos de 50°C. Por otra parte, la temperatura T3* es preferiblemente de más de -40°C, más preferiblemente de más de -20°C, aún más preferiblemente de más de 0°C y lo más preferiblemente de más de 20°C. Se obtenían resultados excelentes cuando T3* era 45°C.
- 25 En la etapa (f), el segundo medio de reacción se mantiene preferiblemente a una temperatura T4*. La temperatura T4* es preferiblemente de menos de 120°C, más preferiblemente de menos de 110°C, aún más preferiblemente de menos de 100°C y lo más preferiblemente de menos de 90°C. Por otra parte, la temperatura T4* es preferiblemente de más de -20°C, más preferiblemente de más de 0°C, aún más preferiblemente de más de 10°C y lo más preferiblemente de más de 20°C. Se obtenían resultados excelentes cuando T4* estaba comprendida entre 30 y
- 30 80°C.
- También se obtenían resultados excelentes cuando el procedimiento se llevaba a cabo al añadir una etapa (f*) en la que el medio de reacción se mantenía a una temperatura T4'*, diferente de la temperatura T4*. La temperatura T4'* se elige según los intervalos preferidos descritos para la temperatura T4* detallada anteriormente.
- 35 En la etapa (g'), la temperatura T5* es preferiblemente de menos de 120°C, más preferiblemente de menos de 100°C, aún más preferiblemente de menos de 80°C y lo más preferiblemente de menos de 60°C. Por otra parte, la temperatura T5* es preferiblemente de más de -40°C, más preferiblemente de más de -20°C, aún más preferiblemente de más de 0°C y lo más preferiblemente de más de 10°C. Se obtenían resultados excelentes cuando T5* estaba comprendida entre 20 y 50°C.
- 40 En la etapa (h'), el medio de reacción se mantiene preferiblemente a una temperatura T6*. La temperatura T6* se elige según los intervalos preferidos para la temperatura T4* detallada anteriormente.
- 45 En la etapa (i'), la temperatura T7* es preferiblemente de menos de 140°C, más preferiblemente de menos de 120°C. Por otra parte, la temperatura T7* es preferiblemente de más de -40°C, más preferiblemente de más de -20°C, aún más preferiblemente de más de 0°C y lo más preferiblemente de más de 10°C. Se obtenían resultados excelentes cuando T7* estaba comprendida entre 30 y 100°C.
- 50 En la etapa (i'), se puede añadir opcionalmente una cantidad adicional del al menos un halobenceno o un compuesto aromático (A) al tercer medio de reacción, dependiendo de la estructura de la molécula (M) que se va a sintetizar. El compuesto aromático (A) está destinado a indicar cualquier molécula que comprenda al menos un grupo aromático. Preferiblemente, el compuesto aromático (A) comprende al menos dos grupos aromáticos. Ejemplos no limitativos de este compuesto aromático (A) son: benceno, bifenilo, terfenilo (orto, meta o para), fluoreno, naftaleno, antraceno,

etc. Para la síntesis de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)bifenilo, se usa bifenilo como el compuesto aromático (A). El compuesto aromático (A) es de hecho el precursor de la estructura Ar^3 en la molécula (M).

5 Después de la etapa (i'), el tercer medio de reacción se mantiene preferiblemente a una temperatura $T8^*$. La temperatura $T8$ se elige según los intervalos preferidos descritos para la temperatura $T2$ detallada anteriormente.

El medio de reacción es preferiblemente homogéneo pero, en algunos casos, el producto final (M) puede precipitar en la solución durante la síntesis y/o el compuesto aromático (A) puede ser insoluble en el medio de reacción.

10 El procedimiento multietápico descrito anteriormente está particularmente bien adaptado para la síntesis de sulfonas asimétricas de la fórmula general $Ar^1-SO_2-Ar^2$ en la que Ar^1 y Ar^2 son ambos grupos aromáticos pero son diferentes. En ese caso, Ar^1X , un halobenceno en el que X es como se describe anteriormente, se añade en la etapa (a'), mientras que Ar^2X se añade en la etapa (i').

15 La molécula (M) se puede aislar del medio de reacción mediante precipitación, cristalización o extracción. Se obtenían buenos resultados cuando la molécula (M) y en particular 4,4'-diclorodifenilsulfona se aislaba mediante precipitación en agua o en metanol, mediante extracción líquido-líquido o mediante destilación bajo vacío.

20 Al final de la reacción, el al menos un ácido se puede reciclar. El reciclado se puede alcanzar mediante simple separación física. Puesto que el ácido o los ácidos usados según la presente invención son catalizadores verdaderos, es decir se encuentran intactos en el medio de reacción después de la reacción, se pueden usar en cantidades subestequiométricas, lo que es económicamente atractivo.

25 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente usando relaciones molares específicas de los diferentes reactivos.

Preferiblemente, la relación molar del trióxido de azufre al al menos un halobenceno es de 0,17 a 1,2, más preferiblemente de 0,25 a 1. Se obtenían resultados excelentes cuando la relación era de aproximadamente 0,42.

30 Preferiblemente, la relación molar del al menos un ácido al al menos un halobenceno es de 0,1 a 10, más preferiblemente de 0,5 a 5, lo más preferiblemente de 2 a 4. Se obtenían resultados excelentes cuando la relación era de aproximadamente 3.

35 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en ausencia de cualquier otro líquido además de los reactivos, lo que es más rentable económicamente. Sin embargo, también se pueden usar disolvente para diluir el medio de reacción tales como nitrometano, nitrobenceno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,2-diclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, disulfuro de carbono, tricloroetileno, alcanos, éter de petróleo y N-metilpirrolidona.

40 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en un recipiente. El término "un recipiente", cuando se refiere a una reacción, generalmente está destinado a indicar cualquier reacción en la que un reaccionante se somete a reacciones químicas sucesivas en un solo reactor, evitando de ese modo un procedimiento de separación prolongado y la purificación de los compuestos químicos intermedios.

45 En una realización particular, el procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador adicional, además del al menos un ácido. Si está presente, el catalizador se usa preferiblemente en una cantidad de 0,2 a 50 g por mol de halobenceno, más preferiblemente de 1 a 10 g y lo más preferiblemente de 2 a 5 g. El catalizador usado opcionalmente en la presente invención puede ser heterogéneo u homogéneo.

50 Ejemplos no limitativos de catalizadores homogéneos son $ZnCl_2$ y $AlCl_3$.

Los catalizadores homogéneos también pueden estar depositados sobre un soporte sólido tal como arcilla, alúmina, sílice y zeolitas.

55 El procedimiento según la presente invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador ácido.

60 En alguna realización particular, el catalizador es heterogéneo. Preferiblemente, es un catalizador ácido sólido. Más preferiblemente, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en aluminosilicatos, una resina de ácido perfluoroalcanosulfónico y un óxido mixto.

65 El catalizador ácido sólido se selecciona del grupo de aluminosilicatos, una resina de ácido perfluoroalcanosulfónico (tal como tipo Nafion[®]) o un óxido mixto (tal como zirconia sulfatada). Aluminosilicatos adecuados son aluminosilicatos cristalinos como arcillas tratadas con ácido, a modo de ejemplo montmorillonita K10 y análogos, y zeolitas, p. ej. H-beta con relación $SiO_2/Al_2O_3 \leq 40$. La zeolita H-beta es el catalizador preferido. La conformación del

catalizador está relacionada con el procedimiento previsto: pellas para lecho fijo o polvo para un reactor de tipo suspensión. Ambas formas de catalizador están disponibles comercialmente.

5 Dependiendo de la cantidad y la reactividad de los reactivos, las condiciones elegidas para llevar a cabo el procedimiento según la invención, la reacción puede tener lugar en unos pocos minutos o en varias horas.

10 Otro aspecto más de la presente invención se dirige al uso de ácidos minerales, sulfónicos, carboxílicos o mezclas de los mismos en presencia de trióxido de azufre para la síntesis de una molécula (M), preferiblemente una dihalodifenilsulfona.

10 Si la divulgación de cualesquiera patentes, solicitudes de patente y publicaciones que se incorporen en la presente mediante referencia entra en conflicto con la descripción de la presente solicitud hasta el punto que pueda dejar un término poco claro, la presente descripción tendrá preferencia.

Ejemplos

15 Los Ejemplos 1 a 9 posteriores se refieren a la síntesis de 4,4'-diclorodifenilsulfona. Los Ejemplos 1 a 5 se llevaron a cabo según la presente invención y presentan sorprendentemente un nivel muy alto de regioselectividad y rendimientos de moderados a buenos cuando se ajustan los reactivos y las condiciones (véase la tabla 1).

20 Los Ejemplos 10 y 11 se refieren a la síntesis de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonil)bifenilo y 4,4''-bis-(4-clorofenilsulfonil)terfenilo y se llevaron a cabo según la presente invención.

Los siguientes reactivos se usaron para llevar a cabo los ejemplos :

Halobenceno: Monoclorobenceno (MCB, PPG, 99%).

Ácidos: Ácido trifluorometanosulfónico (TfOH, Aldrich, 98%) o ácido trifluoroacético (TFA, Aldrich, 99%)

25 *Catalizadores ácidos sólidos*: zeolita H-beta de Zeochem: polvo de Zeocat[®] PB-H 25, SiO₂/Al₂O₃ = 30,3 mol/mol, 524 m²/g de superficie específica BET, 8-10 μm de tamaño de partícula medio o Zeocat[®] PB-H 25, pellas, 2,0-3,0 mm, ambos secados a 500°C bajo aire durante 12 horas antes del uso.

Compuesto aromático: Bifenilo (Aldrich, 99.5 %)

Ejemplo 1: con TfOH, en ausencia de un catalizador ácido sólido

30 En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, que contenía una barra agitadora revestida con PTFE y equipado con un termopar revestido con PTFE, un receptor de destilación que permitía el retorno de los vapores a la mezcla (trampa de Barrett) + condensador de reflujo + lavador de H₂SO₄, y un tubo de entrada conectado a un dispositivo de destilación de óleum y una entrada para nitrógeno, se introdujeron sucesivamente, bajo nitrógeno:

1. 100,00 g de TfOH

35 2. 56,29 g de MCB.

40 A continuación, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó hasta 40°C bajo agitación. Cuando la mezcla hubo alcanzado 40°C, 34,00 g de vapores de SO₃ se introdujeron lentamente en el reactor desde un dispositivo de destilación de óleum adyacente. La adición duraba 60 minutos, durante los cuales la temperatura se mantuvo a 40°C al aplicar enfriamiento externo al matraz de reacción. Al final de la adición, el medio de reacción se mantuvo a 40°C durante 1 hora, y a continuación se calentó hasta 55°C. El medio de reacción se mantuvo a 55°C durante 1 hora. La temperatura del medio de reacción se incrementó hasta 70°C y el medio de reacción se mantuvo a 70°C durante 1 hora. La temperatura del medio de reacción se incrementó hasta 100°C y el medio de reacción se mantuvo a 100°C durante 1 hora. Al final de la reacción, el medio de reacción se vertió en 2.000 ml de agua desionizada. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se enjuagó con más agua desionizada (2.000 ml) y se secó a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (51,06 g) se analizó mediante GC y se mostró que
45 era 4,4'-diclorodifenilsulfona (96,7% del isómero 4,4'), 84% de rendimiento.

Ejemplo 2: con TFA, en presencia de un catalizador sólido

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, que contenía una barra agitadora revestida con PTFE y equipado con un termopar revestido con PTFE, un receptor de destilación que permitía el retorno de los vapores a la mezcla (trampa de Barrett) + condensador de reflujo + lavador de H₂SO₄, y un tubo de entrada conectado a un dispositivo de destilación de óleum y una entrada para nitrógeno, se introdujeron sucesivamente, bajo nitrógeno:

1. 71,40 g de TFA

2. 5,69 g de polvo de zeolita H-beta

3. 87,80 g de MCB.

10 A continuación, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó hasta 60°C bajo agitación. Cuando la mezcla hubo alcanzado 60°C, 50,00 g de vapores de SO₃ se introdujeron lentamente en el reactor desde un dispositivo de destilación de óleum adyacente. La adición duraba 60 minutos, durante los cuales la temperatura se mantuvo a 60°C al aplicar enfriamiento externo al matraz de reacción. Al final de la adición, el medio de reacción se enfrió hasta 40°C y se mantuvo a 40°C durante 1 hora, y a continuación se calentó hasta 55°C. El medio de reacción se mantuvo a 55°C durante 1 hora. La temperatura del medio de reacción se incrementó hasta 70°C y el medio de reacción se mantuvo a 70°C durante 1 hora. La temperatura del medio de reacción se incrementó hasta 100°C y el medio de reacción se mantuvo a 100°C durante 1 hora. Al final de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración bajo presión (filtro de fibra de vidrio de 0,7 µm GF/F) y el filtrado se vertió en 2.000 ml de agua desionizada. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se enjuagó con más agua desionizada (2.000 ml) y se secó a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (26,47 g) se analizó mediante GC y se mostró que era 4,4'-diclorodifenilsulfona (96,7% del isómero 4,4'), 30% de rendimiento.

Ejemplo 3 : con TFA, en ausencia de un catalizador ácido sólido

25 En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, que contenía una barra agitadora revestida con PTFE y equipado con un termopar revestido con PTFE, un receptor de destilación que permitía el retorno de los vapores a la mezcla (trampa de Barrett) + condensador de reflujo + lavador de H₂SO₄, y un tubo de entrada conectado a un dispositivo de destilación de óleum y una entrada para nitrógeno, se introdujeron sucesivamente, bajo nitrógeno:

1. 71,86 g de TFA

2. 88,02 g de MCB.

30 A continuación, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó hasta 70°C bajo agitación. Cuando la mezcla hubo alcanzado 70°C, 65,00 g de vapores de SO₃ se introdujeron lentamente en el reactor desde un dispositivo de destilación de óleum adyacente. La adición duraba 60 minutos, durante los cuales la temperatura se mantuvo a 70°C al aplicar enfriamiento externo al matraz de reacción. Al final de la adición, el medio de reacción se mantuvo a 70°C durante 24 horas. Al final de la reacción, el medio de reacción se vertió en 2.000 ml de agua desionizada. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se enjuagó con más agua desionizada (2.000 ml) y se seco a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (20,36 g) se analizó mediante GC y se mostró que era 4,4'-diclorodifenilsulfona (95,8% de isómero 4,4'), 17% de rendimiento.

Ejemplo 4: procedimiento multietápico con TFA, en ausencia de un catalizador ácido sólido

40 En un embudo de adición con camisa, de 250 ml, seco, con igualación de la presión, mantenido bajo una atmósfera de nitrógeno, equipado con un tubo de entrada conectado a un dispositivo de destilación de óleum, se introdujeron 213,67 g de TFA. La camisa del embudo de adición se calentó hasta 45°C y 75,02 g de vapores de SO₃ se introdujeron lentamente en el TFA a través de una frita vidrio. El tiempo total de adición era 2 horas. A continuación, la mezcla de trifluoroacetosulfato se mantuvo a 45°C durante 3 horas y se enfrió hasta 5°C para el almacenamiento. Una atmósfera de nitrógeno se mantuvo sobre la mezcla todo el tiempo.

45 En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, que contenía una barra agitadora revestida con PTFE y equipado con un termopar revestido con PTFE, un receptor de destilación que permitía el retorno de los vapores a la mezcla (trampa de Barrett) + condensador de reflujo + lavador de H₂SO₄, y conectado al embudo de adición con camisa que contenía el trifluoroacetosulfato, se introdujo, bajo nitrógeno, un tercio de la mezcla de trifluoroacetato preparada como se describe anteriormente (25,00 g de SO₃ + 71,22 g de TFA). Se añadieron a la trampa de Barrett 43,15 g de ácido 4-clorobenzenosulfónico fundido (93% en peso de pureza) que se preparó en el ejemplo

comparativo 6, junto con 47,52 g de TFA. La mezcla de trifluoroacetosulfato se calentó hasta 40°C en el matraz de reacción. La mezcla de ácido 4-clorobenzenosulfónico y TFA de la trampa de Barrett se añadió a continuación lentamente a lo largo de 30 minutos al matraz de reacción, bajo agitación. A continuación se añadieron 24,61 g de MCB a la trampa de Barrett y se añadió lentamente a lo largo de 30 minutos al matraz de reacción. El medio de reacción se calentó hasta 60°C bajo agitación. El medio de reacción se mantuvo a 60°C durante 3 horas. La temperatura se incrementó hasta 100°C con la trampa de Barrett en la posición de recogida. Se recogieron 85,06 g de destilado en la trampa de Barrett y se retiraron. La trampa de Barrett se puso de nuevo en posición de reflujo total y el medio de reacción se mantuvo a 100°C durante 5 horas.

Al final de la reacción, la mezcla se vertió en 2.000 ml de agua desionizada. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se enjuagó con más agua desionizada (2.000 ml) y se secó a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (9,480 g) se analizó mediante GC y se mostró que era 4,4'-diclorodifenilsulfona (98,9% de isómero 4,4'), 11% de rendimiento. Teniendo en cuenta la pureza del isómero de la diclorodifenilsulfona presente en el ácido 4-clorobenzenosulfónico de partida (97,3%), la regioselectividad de la reacción con el trifluoroacetosulfato es 99,6%.

Ejemplo 5: procedimiento multietápico con TFA, en presencia de un catalizador ácido sólido

Se repitió el procedimiento del ejemplo 4, excepto que se añadieron 5,2064 g de pellas de zeolita H-beta al trifluoroacetato en el matraz de reacción, antes de empezar la adición de ácido 4-clorobenzenosulfónico. Al final de la reacción, el catalizador se retiró mediante filtración en un embudo de Buchner y el filtrado se vertió en 2.000 ml de agua desionizada. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se enjuagó con más agua desionizada (2.000 ml) y se secó a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (11,760 g) se analizó mediante GC y se mostró que era 4,4'-diclorodifenilsulfona (97,1% de isómero 4,4'), 14% de rendimiento. Teniendo en cuenta la pureza del isómero de la diclorodifenilsulfona presente en el ácido 4-clorobenzenosulfónico de partida (97,3%), la regioselectividad de la reacción con el trifluoroacetosulfato es 97,0 %.

25 **Ejemplo comparativo 6: en ausencia de TFA o TfOH**

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, que contenía una barra agitadora revestida con PTFE y equipado con un termopar revestido con PTFE, un receptor de destilación que permitía el retorno de los vapores a la mezcla (trampa de Barrett) + condensador de reflujo + lavador de H₂SO₄, y un tubo de entrada conectado a un dispositivo de destilación de óleum y una entrada para nitrógeno, se introdujeron sucesivamente, bajo nitrógeno, 225,12 g de MCB.

A continuación, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se enfrió hasta 10°C. Cuando la mezcla hubo alcanzado 10°C, 21,50 g de vapores de SO₃ se introdujeron lentamente en el reactor desde un dispositivo de destilación de óleum adyacente. La adición duraba 60 minutos, durante los cuales la temperatura se mantuvo a 10°C al aplicar enfriamiento externo al matraz de reacción. Al final de la reacción, la mezcla se vertió en 2.000 ml de agua desionizada. El precipitado formado se aisló mediante filtración, se enjuagó con más agua desionizada (2.000 ml) y se secó a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (3,527 g) se analizó mediante GC y se mostró que era 4,4'-diclorodifenilsulfona (97,3% de isómero 4,4'), 4% de rendimiento.

De hecho, el producto del ejemplo comparativo 6 estaba principalmente compuesto por ácido 4-clorobenzenosulfónico. Se aislaron 52,30 g de ácido 4-clorobenzenosulfónico (93% en peso de pureza, 0,252 mol) mediante la evaporación del monoclorobenceno en exceso del medio de reacción final bajo presión reducida. El sólido resultante contiene además 4,4'-diclorodifenilsulfona (6,7% en peso) y ácido sulfúrico (0,3% en peso).

Ejemplos comparativos 7, 8 y 9:

El documento US 4.983.773 describe la síntesis de 4,4'-diclorodifenilsulfona en sus ejemplos 1, 2 y 3. Se usan respectivamente ácido bórico y ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) en los ejemplos 2 y 3 como catalizadores. En ausencia de ácido añadido (es decir, ácidos fosfónicos, sulfónicos, carboxílicos tales como TFA o TfOH), se requieren temperaturas de 200-250°C para obtener resultados similares pero esto se alcanza a costa de la selectividad de la reacción.

Ejemplo 10 : preparación de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonil)bifenilo con TFA, en ausencia de un catalizador ácido sólido

El producto del ejemplo 6 estaba compuesto principalmente por ácido 4-clorobenzenosulfónico. Se aislaron 52,30 g de ácido 4-clorobenzenosulfónico (93% en peso de pureza, 0,252 mol) mediante la evaporación del monoclorobenceno en exceso procedente del medio de reacción final bajo presión reducida. El sólido resultante también contenía 4,4'-diclorodifenilsulfona (6,7% en peso) y ácido sulfúrico (0,3% en peso).

El sólido se introdujo un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas, que contenía una barra agitadora revestida con PTFE y equipado con un termopar revestido con PTFE, un receptor de destilación que permitía el retorno de los vapores a la mezcla (trampa de Barrett) + condensador de reflujo + lavador de H₂SO₄, y un tubo de entrada conectado a un dispositivo de destilación de óleum y una entrada para nitrógeno. Bajo nitrógeno, se introdujeron a continuación en el matraz 57,47 g de ácido trifluoroacético (0,504 mol). A continuación, el matraz se cerró herméticamente y la mezcla se enfrió hasta 40°C bajo agitación. Cuando la mezcla hubo alcanzado 40°C, 20,17 g de vapores de SO₃ (0,252 mol) se introdujeron lentamente en el reactor desde un dispositivo de destilación de óleum adyacente. La adición duraba 60 minutos, durante los cuales la temperatura se mantuvo a 40°C al aplicar enfriamiento externo al matraz de reacción. Al final de la adición, se añadieron al matraz 19,43 g de bifenilo (0,126 mol) y la temperatura del medio de reacción se incrementó hasta 100°C y se mantuvo a 100°C durante 5 horas. Se forma rápidamente un sólido en el medio de reacción. Al final de la reacción, la mezcla se vertió en 2.000 ml de isopropanol. El sólido se aisló mediante filtración, se enjuagó con más isopropanol (2.000 ml) y se secó a 60°C bajo 0,13 atm durante 20 horas. El sólido secado (9,51 g, 15% de rendimiento) se analizó mediante HPLC y se mostró que era 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)bifenilo por comparación con una muestra disponible comercialmente (Aldrich, 98%).

Ejemplo 11 : preparación de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)terfenilo con TFA, en ausencia de un catalizador ácido sólido

Se siguió el mismo procedimiento que para el ejemplo 10, excepto que en lugar de bifenilo, se usaron 29,02 g de p-terfenilo (Aldrich, +99%), produciendo 7,3 g de 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)terfenilo (10% de rendimiento), cuya estructura se confirmó mediante ¹H NMR (DMSO-d₆).

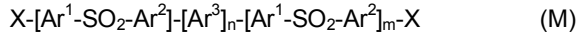
Tabla 1 : Síntesis de 4,4'-diclorodifenilsulfona – Resultados experimentales

Ejemplo	Reactivos	Temperatura máxima	Catalizador	Rendimiento de DCDPS (% en moles)	Selectividad de 4,4'-DCDPS (% en moles)
1	TfOH-SO ₃ - MCB	100°C	Ninguno	84	96,7
2	TFA-SO ₃ - MCB	100°C	Zeolita H-β ácida sólida/Zeochem	30	96,7
3	TFA-SO ₃ - MCB	70°C	Ninguno	17	95,8
4	TFA-SO ₃ - MCB	100°C	Ninguno	11	99,6
5	TFA-SO ₃ - MCB	100°C	Zeolita H-β ácida sólida/Zeochem	14	97,0
C6	SO ₃ -MCB	10°C	Ninguno	4	97,3
C7	H ₂ SO ₄ -MCB	240°C	Ninguno	68	79
C8	H ₂ SO ₄ -MCB	240°C	Ácido bórico	84	84,8
C9	H ₂ SO ₄ -MCB	240°C	TfOH	75	89,3

25

REIVINDICACIONES

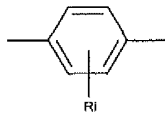
1. Un procedimiento para la preparación de una molécula (M) de la fórmula:



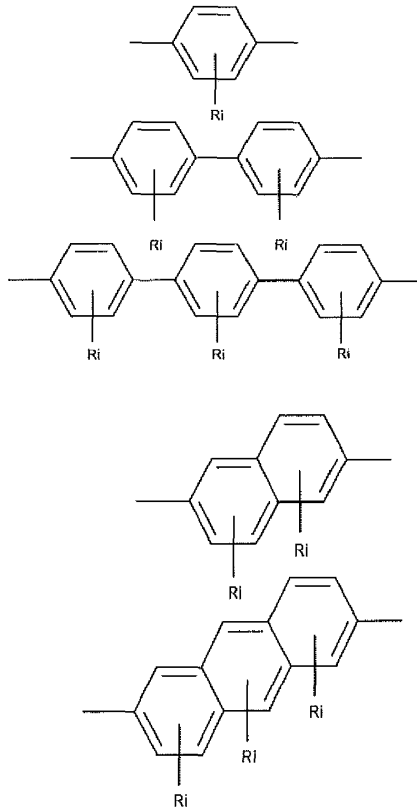
en la que n y m son independientemente 0, 1, 2, 3 o 4 ;

5 en la que X es un halógeno seleccionado de cloro, flúor, bromo y yodo ;

en la que Ar¹, Ar² son iguales o diferentes entre sí y son restos aromáticos de la fórmula:



en la que Ar³ se selecciona del grupo que consiste en :



10

en donde cada Ri se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, éter, tioéter, ácido carboxílico, éster, amida, imida, sulfonato de metal alcalino o alcalinotérreo, sulfonato de alquilo, fosfonato de metal alcalino o alcalinotérreo, fosfonato de alquilo, amina y amonio cuaternario;

15 al hacer reaccionar entre sí al menos un ácido, trióxido de azufre y al menos un halobenceno

y en donde el al menos un ácido se selecciona del grupo que consiste en ácidos fosfónicos, sulfónicos, carboxílicos o mezclas de los mismos.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la molécula (M) es 4,4'-diclorodifenilsulfona o 4,4'-bis-(4-clorofenilsulfonyl)bifenilo.
- 5 3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido carboxílico.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el ácido carboxílico es ácido trifluoroacético.
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido sulfónico.
- 10 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el ácido sulfónico es ácido trifluorometanosulfónico.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que comprende las siguientes etapas :
- (a) el al menos un ácido y el al menos un halobenceno se añaden al medio de reacción a una temperatura T1 ;
- 15 (b) el medio de reacción se mantiene a una temperatura T2 ;
- (c) se añade trióxido de azufre al medio de reacción;
- (d) el medio de reacción se mantiene a una temperatura T3 ;
- (e) la molécula (M) se aísla del medio de reacción.
- 20 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se realiza en un recipiente.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador sólido.
- 25 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el catalizador sólido es ácido.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el catalizador ácido sólido se selecciona del grupo que consiste en silicatos de aluminio, una resina de ácido perfluoroalcanosulfónico y un óxido mixto.
- 30 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que comprende las siguientes etapas (a') a (k') :
- (a') el al menos un halobenceno se añade a un primer medio de reacción a una temperatura T1*
- (b') el primer medio de reacción se mantiene a una temperatura T2* ;
- (c') se añade trióxido de azufre al primer medio de reacción para formar un ácido halobencenosulfónico anhidro;
- (d') el al menos un ácido se añade a un segundo medio de reacción separado a una temperatura T3* ;
- 35 (e') se añade trióxido de azufre al segundo medio de reacción ;
- (f') el segundo medio de reacción se mantiene a una temperatura T4* ;
- (g') el primer medio de reacción se combina entonces con el segundo medio de reacción para obtener un tercer medio de reacción a una temperatura T5* ;
- (h') el tercer medio de reacción se mantiene a una temperatura T6* ;
- 40 (i') opcionalmente, una cantidad adicional del al menos un halobenceno o un compuesto aromático (A) se añade al tercer medio de reacción a una temperatura T7* ;
- (j') el tercer medio de reacción se mantiene a una temperatura T8* ;
- (k') la molécula (M) se aísla del tercer medio de reacción.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, en el que T5* es de menos de 120°C.