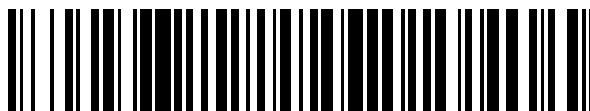


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 139**

51 Int. Cl.:

C07D 307/89

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2015** **PCT/US2015/067597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2016** **WO16109389**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2015** **E 15831254 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019** **EP 3240782**

54 Título: **Procedimiento para producir anhídrido 4-azidosulfonilftálico**

30 Prioridad:

30.12.2014 US 201462097786 P

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

08.07.2019

73 Titular/es:

**DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC (100.0%)
2040 Dow Center
Midland, MI 48674, US**

72 Inventor/es:

**JANSMA, MATTHEW, J.;
GULLO, MICHAEL, F. y
HULL, JR., JOHN, W.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 719 139 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 anhídrido 4-azidosulfonilftálico

Antecedentes

- 5 Se sabe que la poliolefina injertada con anhídrido azidosulfonilftálico (ASPA) es una composición eficaz para aplicaciones de capas de unión. Sin embargo, el suministro comercial de ASPA es limitado, poco fiable y difícil de obtener. Por lo tanto, la técnica reconoce la necesidad de fuentes adicionales y/o procedimientos de síntesis adicionales para la producción fiable, consistente, eficaz y económica de ASPA, y la producción a escala comercial de ASPA en particular.

Compendio

- 10 La presente descripción proporciona rutas sintéticas únicas para la producción de anhídrido 4-azidosulfonilftálico o ASPA. Los procedimientos descritos en la presente memoria son particularmente ventajosos para la producción comercial de ASPA debido a las eficacias (es decir, eficacias en términos de energía, coste, tiempo, productividad, equipos y/o reactivos de partida fácilmente disponibles) proporcionadas por los mismos. La provisión de ASPA fiable simplifica ventajosamente la producción de capas de unión hechas de poliolefina injertada con ASPA.
- 15 La presente descripción proporciona un procedimiento para la producción de anhídrido 4-azidosulfonilftálico. En una realización, se proporciona un procedimiento e incluye clorar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1), en condiciones de reacción en disolvente, para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) disuelto y un cloruro de sodio insoluble. El procedimiento incluye retirar primero el cloruro de sodio insoluble del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado. El procedimiento incluye hacer reaccionar, en condiciones de
- 20 reacción en disolvente, el anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado con azida de sodio para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto y un cloruro de sodio insoluble. El procedimiento incluye en segundo lugar retirar el cloruro de sodio insoluble del anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado. El procedimiento incluye recuperar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico sólido (3) del anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado.
- 25 Una ventaja de la presente descripción es un procedimiento para la producción a gran escala o la producción a escala comercial de ASPA.
- Una ventaja de la presente descripción es un procedimiento de producción sencillo y rentable en términos de tiempo y/o coste para el ASPA.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La FIG. 1 es un esquema de reacción para un procedimiento de acuerdo con una realización de la presente descripción.
- La FIG. 2 es un diagrama de flujo de bloques de un procedimiento de acuerdo con una realización de la presente descripción.
- 35 La FIG. 3 es un espectrograma de RMN de ^1H del anhídrido 4-clorosulfonilftálico de acuerdo con una realización de la presente descripción.
- La FIG. 4 es un espectrograma de RMN de ^1H del anhídrido 4-azidosulfonilftálico de acuerdo con una realización de la presente descripción.
- La FIG. 5 es un espectrograma de RMN de ^1H del anhídrido 4-azidosulfonilftálico de acuerdo con una realización de la presente descripción.
- 40 La FIG. 6 es un espectrograma de RMN de ^{13}C de anhídrido 4-azidosulfonilftálico de acuerdo con una realización de la presente descripción.

Definiciones

- 45 Todas las referencias a la Tabla Periódica de los Elementos en la presente memoria se referirán a la Tabla Periódica de los Elementos publicada y registrada por CRC Press, Inc., 2003. Además, cualquier referencia a un Grupo o Grupos será a los Grupos o Grupos reflejados en esta Tabla Periódica de los Elementos usando el sistema IUPAC para numerar grupos. A menos que se indique lo contrario, esté implícito en el contexto o sea habitual en la técnica, todas las partes y porcentajes se basan en peso. Para los fines de la práctica de patentes de los Estados Unidos, el contenido de cualquier patente, solicitud de patente o publicación a la que se hace referencia en la presente memoria se incorpora por la presente por referencia en su totalidad (o se incorpora por referencia así la versión equivalente en los Estados Unidos), especialmente con respecto a la descripción de técnicas sintéticas, definiciones (en la medida en que no sean inconsistentes con las definiciones proporcionadas en la presente memoria) y conocimientos generales en la técnica.
- 50

Los intervalos numéricos descritos en la presente memoria incluyen todos los valores desde, e incluyendo, el valor inferior y el valor superior. Para intervalos que contienen valores explícitos (p.ej., 1 o 2, o 3 a 5, o 6, o 7), cualquier subintervalo entre cualquiera de dos valores explícitos está incluido (p.ej., 1 a 2; 2 a 6; 5 a 7; 3 a 7; 5 a 6; etc.).

- 5 El término "composición", como se emplea en la presente memoria, incluye una mezcla de materiales que comprenden la composición, así como productos de reacción y productos de descomposición formados a partir de los materiales de la composición.

- 10 Los términos "que comprende", "que incluye", "que tiene" y sus derivados, no pretenden excluir la presencia de ningún componente, etapa o procedimiento adicional, ya se describan específicamente los mismos o no. Para evitar cualquier duda, todas las composiciones reivindicadas mediante el uso del término "que comprende" pueden incluir cualquier aditivo, adyuvante o compuesto adicional, ya sea polimérico o de otro tipo, a menos que se indique lo contrario. En contraste, la expresión "que consiste esencialmente en" excluye del alcance de cualquier recitación posterior a cualquier otro componente, etapa o procedimiento, exceptuando aquellos que no son esenciales para la operabilidad. La expresión "que consiste en" excluye cualquier componente, etapa o procedimiento que no esté específicamente delineado o enumerado.

- 15 La expresión "polímero a base de etileno", como se emplea en la presente memoria, es un polímero que comprende un porcentaje en peso mayoritario de monómero de etileno polimerizado (en base a la cantidad total de monómeros polimerizables), y opcionalmente puede comprender al menos un comonómero polimerizado.

- 20 El término "polímero" es un compuesto macromolecular preparado por polimerización de monómeros del mismo o diferente tipo. "Polímero" incluye homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, interpolímeros, etc. El término "interpolímero" significa un polímero preparado por la polimerización de al menos dos tipos de monómeros o comonómeros. Incluye, pero no se limita a, copolímeros (que generalmente se refiere a polímeros preparados a partir de dos tipos diferentes de monómeros o comonómeros), terpolímeros (que generalmente se refiere a polímeros preparados a partir de tres tipos diferentes de monómeros o comonómeros), tetrapolímeros (que generalmente se refiere a polímeros preparados a partir de cuatro tipos diferentes de monómeros o comonómeros), y similares.

- 25 El término "poliolefina" es un polímero que contiene, en forma polimerizada, un porcentaje en peso mayoritario de una olefina, por ejemplo, etileno o propileno, en base al peso total del polímero. Ejemplos no limitantes de poliolefina incluyen polímeros a base de etileno y polímeros a base de propileno.

- 30 La expresión "polímero a base de propileno", como se emplea en la presente memoria, es un polímero que comprende un porcentaje en peso mayoritario de monómero de propileno polimerizado (en base a la cantidad total de monómeros polimerizables), y opcionalmente puede comprender al menos un comonómero polimerizado.

Descripción detallada

- 35 La presente descripción está dirigida a la producción de anhídrido 4-azidosulfonilftálico (o "ASPA"). Se encuentra que el ASPA es un componente de injerto eficaz en resinas a base de olefinas para capas de unión. Los procedimientos descritos en la presente memoria proporcionan ventajosamente rutas de síntesis económicas (economías de tiempo, energía, productividad y/o reactivos de partida), simplificadas, aumentables a escala, para ASPA con rendimientos aceptables para la aplicación comercial/industrial del mismo. La producción fiable de ASPA contribuye de manera correspondiente a la producción fiable y económica de polímero a base de olefina injertado con ASPA, una composición utilizada como capa de unión.

- 40 La presente descripción proporciona un procedimiento. En una realización, se proporciona un procedimiento e incluye clorar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1), en condiciones de reacción en disolvente, para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) disuelto y un cloruro de sodio insoluble. Como se emplea en la presente memoria, "condiciones de reacción en disolvente" son temperatura, presión, concentraciones de reactivo, selección de disolvente, parámetros de mezcla/adición de reaccionantes y/o otras condiciones dentro de un recipiente de reacción que promueven la reacción entre los reactivos y la formación del producto resultante. La reacción está en fase líquida. El cloruro de sodio insoluble se retira del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado. El procedimiento incluye hacer reaccionar, bajo condiciones de reacción en disolvente, el anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) disuelto con azida de sodio para formar un producto de reacción que es anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) disuelto y un cloruro de sodio insoluble. El procedimiento incluye (en segundo lugar) retirar el cloruro de sodio insoluble del anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) aislado. El procedimiento incluye recuperar anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) sólido del anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto. Las representaciones esquemáticas del procedimiento se muestran en las FIGS. 1 y 2.

- 55 El procedimiento utiliza sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1) como material de partida. La estructura de la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1) se muestra en la FIG. 1. En una realización, antes de la cloración, el procedimiento incluye obtener (o proporcionar de otra manera) una mezcla de sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico e isómero de la sal trisódica. El procedimiento incluye retirar el agua residual de la mezcla de sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico e isómero de la sal trisódica. El agua se retira sometiendo la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico y el isómero de la sal trisódica a una etapa de secado (o de secado previo) para formar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1). Alternativamente, la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico y el isómero de la sal trisódica se añaden a una disolución de tolueno y agua y

se somete a una co-distilación azeotrópica que retira el agua residual para formar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1).

El procedimiento incluye clorar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1), en condiciones de reacción en disolvente, para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) disuelto y un cloruro de sodio insoluble. La estructura del anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) se muestra en la FIG. 1. El término "clarar" o "cloración" se refiere a la introducción de cloruro en un compuesto orgánico. La cloración se produce por reacción con un agente de cloración. Ejemplos no limitantes de agentes de cloración adecuados incluyen cloruro de oxalilo [(COCl)₂], cloruro de tionilo (SOCl₂), pentacloruro de fósforo (PCl₅), tricloruro de fósforo (PCl₃), y cloruro de fosforilo (POCl₃).

En una realización, la cloración se logra haciendo reaccionar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico con cloruro de oxalilo, (COCl)₂, en disolvente de tolueno y en presencia de *N,N*-dimetilformamida (DMF) catalítica. La cloración también forma cloruro de sodio como un precipitado insoluble en el disolvente de tolueno. El anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) permanece soluble, o disuelto de otra manera, en el disolvente de tolueno.

En una realización, la cloración de la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico se realiza a una temperatura de 20°C, o 50°C a 60°C, o 80°C, o 100°C, o 110°C, con adición continua del agente de cloración durante una duración de 0,5 horas (h), o de 1 h, o de 1,5 h a 2 h, o de 3 h. Una vez que se completa la adición del agente de cloración, se permite que la reacción proceda durante 6 h adicionales, o 8 h, o 10, o 12 h, o 14 h a 16 h, o 18 h, o 20 h, o 22 h, o 24 h.

El procedimiento incluye retirar (o "retirar primero") el cloruro de sodio insoluble (precipitado) del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado. El anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado permanece disuelto en el disolvente, tolueno.

En una realización, la primera etapa de retirada incluye filtrar el cloruro de sodio del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto. El procedimiento de filtración puede incluir la evaporación posterior de una pequeña cantidad del disolvente de tolueno para retirar el exceso de agente de cloración del anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado.

En una realización, la primera etapa de retirada incluye filtrar el cloruro de sodio insoluble del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto y lavar posteriormente el anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado con una pequeña porción de agua para retirar la DMF residual. El procedimiento de lavado puede incluir la evaporación posterior de una pequeña cantidad del disolvente de tolueno para retirar el agua residual del anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado.

En una realización, la primera etapa de retirada incluye añadir agua a la mezcla de reacción que incluye disolvente de tolueno, anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto y cloruro de sodio insoluble. La adición de agua forma una fase líquida acuosa en la mezcla de reacción. La fase acuosa líquida digiere, o disuelve de otro modo, el cloruro de sodio insoluble. El disolvente de tolueno forma una fase líquida no acuosa en la que el anhídrido 4-clorosulfonilftálico permanece disuelto.

El procedimiento incluye separar la fase líquida acuosa de la fase líquida no acuosa para retirar el cloruro insoluble del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto. En otras palabras, el cloruro de sodio disuelto en la fase líquida acuosa se retira del anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado en la fase líquida no acuosa por separación de fases líquida (acuosa)-líquida (no acuosa). En una realización, la etapa de separación incluye un procedimiento de lavado mediante el cual una evaporación posterior de una pequeña cantidad del disolvente de tolueno retira el agua residual del anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado.

El procedimiento incluye hacer reaccionar, en condiciones de reacción en disolvente, el anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado (2) con azida de sodio (NaN₃) para formar anhídrido 4-azidosulfonilftálico (ASPA) (3). La estructura del ASPA (3) se muestra en la FIG. 1. El disolvente es tolueno y el producto de reacción del anhídrido 4-azidosulfonilftálico está disuelto (o es soluble de otro modo) en el tolueno. También se forma como subproducto cloruro de sodio insoluble como precipitado.

En una realización, la reacción del anhídrido 4-clorosulfonilftálico con azida de sodio se realiza a una temperatura de 0°C, o 15°C, a 20°C, o 30°C, o 40°C, o 50°C, con la adición continua de una disolución de la azida de sodio en agua durante 1 minuto (min), o 3 min, o 5 min, a 7 min, o 9 min, o 10 min. Una vez que la adición de la disolución acuosa de NaN₃ está completa, se deja opcionalmente que la reacción proceda durante 1 h a 2 h adicionales.

En una realización, la azida de sodio se añade directamente al recipiente de reacción que contiene el anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado disuelto en tolueno. En otras palabras, no se producen etapas de procedimiento intermedias (por ejemplo, sin purificación, sin aislamiento, sin lavado) entre la retirada del cloruro de sodio insoluble del recipiente de reacción y la adición de la azida de sodio al recipiente de reacción. El disolvente de tolueno usado para la etapa de cloración también se usa como disolvente para la reacción de azida de sodio, y permite el uso del anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado sin purificación adicional. De esta manera, el presente procedimiento reduce de manera ventajosa las etapas del procedimiento y reduce la cantidad de equipos de producción necesarios para producir el producto final de ASPA.

En una realización, la azida de sodio se añade como una disolución acuosa de azida de sodio. La disolución acuosa de azida de sodio contiene de 5% en peso, o 10% en peso, o 20% en peso, o 25% en peso a 30% en peso, o 40% en

peso, o 50% en peso, o 60% en peso de azida de sodio. El porcentaje en peso se basa en el peso total de la disolución acuosa de azida de sodio. El solicitante descubrió que la adición de una disolución de la azida de sodio en agua al anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado con tolueno como disolvente de reacción evita ventajosamente la necesidad de un catalizador de transferencia de fase.

- 5 El procedimiento incluye retirar (o "retirar en segundo lugar") el cloruro de sodio insoluble (precipitado) del anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado. El anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado permanece disuelto en el tolueno.

En una realización, la segunda etapa de retirada incluye filtrar el cloruro de sodio del anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto. El procedimiento de filtración también incluye la retirada de cualquier azida de sodio no reaccionada.

- 10 El procedimiento incluye recuperar el anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado como un sólido. Por regla general, está presente una pequeña capa de salmuera después de la segunda etapa de retirada. La pequeña capa de salmuera se retira por separación de fases. En una realización, el procedimiento incluye recrystalizar el sólido (3) bruto para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) sólido purificado. El anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) aislado disuelto en tolueno se concentra a vacío hasta obtener un sólido bruto. El sólido bruto se recrystaliza en acetato de etilo/heptano para proporcionar el anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) purificado y sólido. En una realización, el anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) sólido y purificado tiene una pureza de 92% en peso, o 93% en peso, o 94% en peso, o 95% en peso, o 96% en peso, o 97% en peso a 98% en peso o 99% en peso, o 99,9% en peso.

- 20 En una realización, el procedimiento se realiza en un único recipiente de reacción. Todas las etapas de cloración, primera retirada, reacción, segunda retirada y aislamiento se realizan en un solo recipiente de reacción. La capacidad de realizar el presente procedimiento en un solo recipiente de reacción mejora ventajosamente las eficacias de producción al reducir la cantidad de equipos necesarios para producir el anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3).

A modo de ejemplo, y no de limitación, se proporcionan ejemplos de la presente descripción.

Ejemplos

1. Materiales

- 25 Los materiales utilizados en los ejemplos se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Material	Número CAS	Fuente
4-Acido sulfoftálico, sal trisódica	3325-08-4	Sigma-Aldrich
<i>N, N</i> -Dimetilformamida (DMF)	68-12-2	Fisher o Sigma-Aldrich
Cloruro de oxalilo	79-37-8	Sigma-Aldrich
Azida de sodio (NaN ₃)	26628-22-8	Sigma-Aldrich
Tolueno	108-88-3	Fisher
Acetato de etilo	141-78-6	Fisher
Heptano	142-82-5	Fisher

2. Métodos de ensayo

- 30 Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se registran en un espectrómetro Bruker Ultrashield Plus 400 MHz equipado con un cambiador de muestras B-ACS 60 y una sonda de banda ancha PABBO de 5 mm con gradientes de Z. Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H se refieren al pico de disolvente residual cuando se recogen en acetona-*d*₆ (línea central 2,05 ppm). Cuando se recogen en óxido de deuterio (D₂O), los datos espectroscópicos de RMN de ¹H se refieren a la resonancia de protones del trimetilsilil de la sal de sodio del ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfónico (sal de sodio de DSS) [(CH₃)₃SiCH₂-CH₂CH₂SO₃Na, 0,00 ppm]. Los datos de RMN de ¹³C también se referencian al pico de disolvente residual cuando se recogen en acetona-*d*₆ (línea central, 29,84 ppm). Se utiliza el siguiente formato para reportar resonancias de RMN de ¹H: desplazamiento químico (δ, en ppm) [multiplicidad, constante(s) de acoplamiento en Hz, valor integral].

El rendimiento en recipiente y la pureza del producto final se determinan por ensayo de RMN de ^1H con 1,4-bis(trimetilsilil)benceno (1,4-BTMSB) como patrón interno. Se pesan típicamente cantidades conocidas de la muestra (por ejemplo, reacción bruta, producto final seco) y 1,4-BTMSB en un vial de centelleo de 30 ml con el uso de una balanza analítica precisa. La mezcla se disuelve en acetona- d_6 , se hace pasar a través de un filtro de jeringa de nylon de 0,45 μm (si es necesario retirar el material insoluble), y se recoge el espectro de RMN de ^1H de la mezcla resultante (16 barridos, 20 segundos de tiempo de retardo de relajación). Después se determina el % en peso de pureza a partir de la relación de la integración del área media/H para las resonancias que corresponden al producto final y la integración del área media/H de las resonancias para 1,4-bis(trimetilsilil)benceno (1,4-BTMSB) [acetona- d_6 : δ 0,25 (s, 18H) y 7,52 (s, 4H)]. La pureza del ácido 4-sulfoftálico, sal trisódica (1) se determina por ensayo de RMN de ^1H con sal de sodio de DSS en D_2O . El % en peso de pureza se determina de manera idéntica a la descrita anteriormente mediante la integración relativa de la resonancia correspondiente a (1) frente a las resonancias para la sal sódica de DSS [δ 0,00 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$], 0,63 [dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$], 1,76 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$], y 2,91 [dd, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 2H, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$].

3. Preparación de anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) a partir de ácido 4-sulfoftálico, sal trisódica (1)

La reacción se realiza en un reactor de vidrio con camisa de 3 l con un drenaje inferior que está equipado con un agitador mecánico en cabeza, impulsor de 4 cuchillas inclinadas en 45° de dos niveles que bombea hacia abajo ($D = 75$ mm, ancho de las cuchillas 15 mm, separación de los niveles 75 mm), entrada de nitrógeno, pozo térmico, trampa Dean-Stark y un condensador de agua con un tubo interno de teflón que se purga a un lavador que contiene una disolución agitada mecánicamente de hidróxido de sodio acuoso al 10%. La temperatura se controla con un baño de circulación Neslab RTE 10 usando DowFrost/agua 80:20. El reactor se carga con ácido 4-sulfoftálico, sal trisódica (1) (mezcla 4:1 con el isómero 3) (350,0 g, 0,992 mol, 1,0 equiv, 88,5% en peso de pureza determinada por ensayo de RMN ^1H con sal de sodio de DSS) y tolueno (2.600 ml) para producir una suspensión blanquecina.

Después se calienta la mezcla para la etapa de secado azeotrópico. El destilado se recoge a una temperatura interna aproximada de 109°C (temperatura del baño de fluido de transferencia de calor = 115°C). Se recoge en cabeza un total de 650 ml de destilado. La mezcla resultante se enfría hasta 50°C y la trampa Dean Stark se reemplaza por un sistema de condensador/depurador de agua. Se añade DMF anhidra (14,62 g, 0,198 moles, 20% en moles) y la mezcla de reacción se calienta hasta 50°C . Se carga en porciones cloruro de oxalilo (322,6 g, 2,531 mol, 2,5 equiv.) en una jeringa de Teflón de 60 ml y se carga mediante un tubo de Teflón a la mezcla de reacción durante 3,5 horas mediante una bomba de jeringa. Se observa una ligera exotermia de $1\text{--}2^\circ\text{C}$ durante la adición del cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción se agita durante una noche a 50°C y después se enfría hasta la temperatura ambiente. La mezcla se retira a través del drenaje inferior y las sales inorgánicas se recogen por filtración a vacío a través de un embudo de fritas de vidrio sinterizado de porosidad gruesa. El reactor se enjuaga con tolueno fresco que se hace pasar a través de la pasta húmeda de la sal inorgánica. El filtrado de tolueno se concentra parcialmente por evaporación rotatoria y los insolubles blancos finos que están presentes se retiran por filtración para proporcionar 1.423,1 g de filtrado de tolueno. Se retira una muestra del filtrado de tolueno (1,0164 g), se evapora a sequedad y se combina con 1,4-BTMSB (37,0 mg, 0,1658 mmol). La mezcla resultante se disuelve en acetona- d_6 (~ 4 ml). El análisis de esta muestra por RMN de ^1H indica que la concentración de (2) (mezcla 4:1 con el isómero 3) es 11,0% en peso, lo que corresponde a un rendimiento en recipiente de 64% (0,635 moles).

El espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) de anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado (2, mezcla 4:1 con anhídrido 3-clorosulfonilftálico) con 1,4-BTMSB como patrón interno se muestra en la FIG. 3.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,42 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H, isómero 3), 8,51 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H, isómero 4), 8,59 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H, isómero 3), 8,64 (dd, $J = 1,0, 8,0$ Hz, 1H, isómero 3), 8,76 (dd, $J = 1,0, 2,0$ Hz, 1H, isómero 4), y 8,78 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H, isómero 4).

4. Conversión de anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) en anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3)

Esta reacción se lleva a cabo en un reactor de vidrio de 5 l con camisa y drenaje inferior (150 mm de diámetro, relación de profundidad/anchura $\sim 2,5:1$) que está equipado con un motor agitador en cabeza, impulsor de 4 cuchillas inclinadas en 45° de dos niveles que bombea hacia abajo ($D = 75$ mm, ancho de las cuchillas 15 mm, separación de los niveles 75 mm), pozo térmico y termopar, entrada de nitrógeno, condensador de agua de vidrio y drenaje inferior secundario equipado con un tapón de politetrafluoroetileno (PTFE) roscado. El control de la temperatura se realiza mediante la recirculación de fluido de transferencia de calor DowFrost (50:50 propilenglicol/agua) a través de la camisa del reactor. Todos los reactivos líquidos se introducen a través de un tubo de inmersión que se alimenta con una bomba de diafragma de PTFE (modelo Cole-Parmer n° 7553-70) y un controlador de velocidad Masterflex (modelo Cole-Parmer n° 7553-71). Debajo del reactor de 5 l hay una fritas de filtro de vidrio de porosidad media de 3 l que drenaba a un matraz de filtro Erlenmeyer de vidrio de 4 l recubierto de plástico. El matraz de filtro está conectado a una bomba de vacío de transmisión por correa y una trampa de vacío de hielo seco (-78°C). Una disolución de anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) en tolueno (mezcla $\sim 5:1$ con anhídrido 3-clorosulfonilftálico) (1.270 g, 0,696 mol, 1,0 equiv, 14,1% en peso de activo) y tolueno fresco (2.215 g) se introducen secuencialmente en el reactor de 5 l mediante la bomba de diafragma de PTFE. Se inicia la agitación (150-200 RPM). El baño del fluido de transferencia de calor se enciende y el punto de ajuste se ajusta a 20°C . Se prepara una disolución de azida de sodio (90,6 g, 1,392 mol, 2,0 equiv.) en agua desionizada (272 g) en una botella de vidrio ámbar recubierta de plástico y luego se añade la disolución

al reactor de 5 l mediante la bomba de diafragma de PTFE durante un periodo de 7 min. La botella que contiene la azida de sodio acuosa se lava secuencialmente con agua desionizada (30 ml) y tolueno fresco (30 ml). Ambos enjuagues se transfieren al reactor de 5 l mediante la bomba de diafragma de PTFE. Durante el transcurso de la adición de azida de sodio acuosa, la temperatura interna de la mezcla de reacción aumenta de 19,5°C a 22,3°C. Además, se observa a los ~30 segundos la aparición de un blanco insoluble (cloruro de sodio). Después de haber sido agitada durante 1 h 18 min, se retira una alícuota de ~2 ml de la suspensión del reactor.

La alícuota se hace pasar a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,45 µm, y el filtrado se concentra por evaporación rotatoria. Un análisis del residuo por RMN de ^1H (acetona- d_6) revela que el material de partida se ha consumido. Una vez que se completa el análisis de RMN, la mezcla de reacción se drena a través del drenaje inferior del reactor y las sales se retiran por filtración a vacío a través de una frita de vidrio de porosidad media de 3 l. El reactor de 5 l y la pasta de sal del filtro se lavan con tolueno fresco. El filtrado de tolueno se transfiere en porciones a un embudo de separación y se separa la pequeña cantidad de salmuera acuosa que queda. La fase orgánica se lava con una cantidad mínima de agua desionizada y la fase acuosa se separa. La fase orgánica se concentra parcialmente por evaporación rotatoria hasta una masa de 1.264,1 g.

Se retira una muestra de esta disolución (1,0717 g), se evapora a sequedad y se combina con 1,4-BTMSB (33,3 mg, 0,1492 mmol). La mezcla resultante se disuelve en acetona- d_6 (~4 ml). Un análisis de esta muestra por RMN de ^1H indica que la concentración de (3) es 4,5% en peso, que corresponde a un rendimiento en recipiente de 32%. La FIG. 4 muestra el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) de 4-azidosulfonilftálico (3) bruto con 1,4-BTMSB como patrón interno. La disolución de tolueno se concentra adicionalmente por evaporación rotatoria para dejar un sólido amarillo (108,7 g). El sólido bruto se carga en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con una barra de agitación de Teflón y una entrada de nitrógeno. Se añade acetato de etilo (349 g) y la mezcla resultante se agita durante una noche. La disolución amarilla homogénea se trata con *n*-heptano (362 g), que induce la formación de turbidez. La mezcla resultante (838 g) se concentra por evaporación rotatoria (25-30°C a aprox. 6,66 kPa (50 mmHg)) hasta que ~2/3 de la masa total se extraen en cabeza (quedan 279 g de suspensión). Los sólidos que se forman se recuperan por filtración a vacío sobre una frita de vidrio de porosidad media para dar 160 g de aguas madres. La pasta húmeda se lava con *n*-heptano/acetato de etilo 2:1 (v/v) (2 x 150 ml) para dar 238,2 g de licor de lavado combinado. La pasta húmeda (66,3 g) se seca en una estufa de vacío a 40-50°C para dar anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) como un sólido amarillo pálido (51,2 g, rendimiento 29%, 0,202 mol). Una muestra de (3) (192,1 mg) se combina con 1,4-BTMSB (55,2 mg, 0,2474 mmol) y la mezcla resultante se disuelve en acetona- d_6 (~4 ml). Un análisis de esta muestra por RMN de ^1H indica que (3) está aislado en un estado de alta pureza (>99% en peso). La FIG. 5 muestra el espectro de RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6) de anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) con 1,4-BTMSB como patrón interno.

RMN de ^1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,45 (dd, J = 2,0, 7,0 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 2,0, 2,0 Hz, 1H), y 8,65 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, acetona- d_6): δ 125,2, 128,0, 133,9, 135,7, 137,3, 146,1, 162,1 y 162,4.

La FIG. 6 muestra el espectro de RMN de ^{13}C del anhídrido 4-azidosulfonilftálico.

Se pretende específicamente que la presente descripción no se limite a las realizaciones e ilustraciones contenidas en la presente memoria, sino que incluya formas modificadas de aquellas realizaciones que incluyen porciones de las realizaciones y combinaciones de elementos de diferentes realizaciones que están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento que comprende:
clorar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico (1), en condiciones de reacción en disolvente, para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) disuelto y un cloruro de sodio insoluble;
- 5 retirar primero el cloruro de sodio insoluble del anhídrido 4-clorosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado;
hacer reaccionar, en condiciones de reacción en disolvente, el anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado con azida de sodio para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto y un cloruro de sodio insoluble;
- 10 en segundo lugar, retirar el cloruro de sodio insoluble del anhídrido 4-azidosulfonilftálico disuelto para formar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado; y
recuperar un anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) sólido del anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la cloración comprende hacer reaccionar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico con un agente de cloración en disolvente de tolueno y en presencia de dimetilformamida.
3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la primera retirada comprende filtrar el cloruro de sodio insoluble del anhídrido de 4-clorosulfonilo disuelto.
- 15 4. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde el anhídrido 4-clorosulfonilftálico (2) disuelto en el disolvente de tolueno es una fase líquida no acuosa, y la primera retirada comprende:
añadir agua para disolver el cloruro de sodio insoluble en una fase líquida acuosa; y
separar la fase líquida acuosa de la fase líquida no acuosa.
- 20 5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la etapa de reacción comprende añadir la azida de sodio directamente al anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado.
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende realizar el procedimiento en un único recipiente de reacción.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en donde la cloración se produce en un disolvente en condiciones de reacción en disolvente y el anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado permanece disuelto en el disolvente.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde la etapa de reacción se produce en el disolvente en condiciones de reacción en disolvente y el anhídrido 4-azidosulfonilftálico aislado permanece disuelto en el disolvente.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en donde la etapa de reacción comprende añadir azida de sodio acuosa al anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado en disolvente de tolueno.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en donde la etapa de reacción comprende añadir azida de sodio acuosa que comprende de 5% en peso a 60% en peso de azida de sodio, en base al peso total de la azida de sodio acuosa, al anhídrido 4-clorosulfonilftálico aislado en disolvente de tolueno.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde la cloración comprende hacer reaccionar la sal trisódica del ácido 4-sulfoftálico con un agente de cloración que comprende cloruro de oxalilo, en disolvente de tolueno y en presencia de dimetilformamida.
- 35

FIG. 1

Ruta sintética para la producción de anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3)

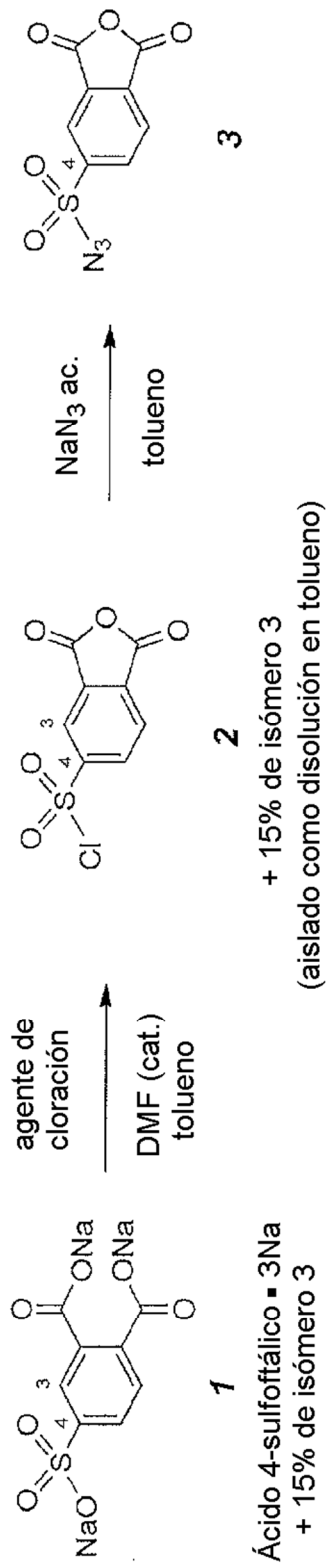


FIG. 2

Visión general en flujo de bloques del procedimiento para la producción de anhídrido 4-azidosulfonilftálico (3) a partir de ácido 4-sulfonilftálico, sal trisódica (1).

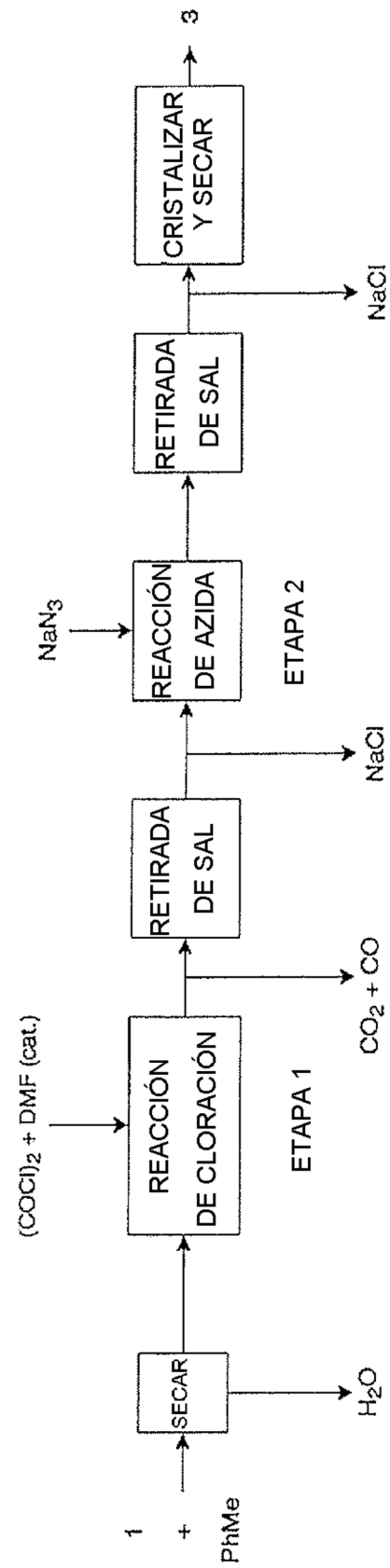


FIG. 3

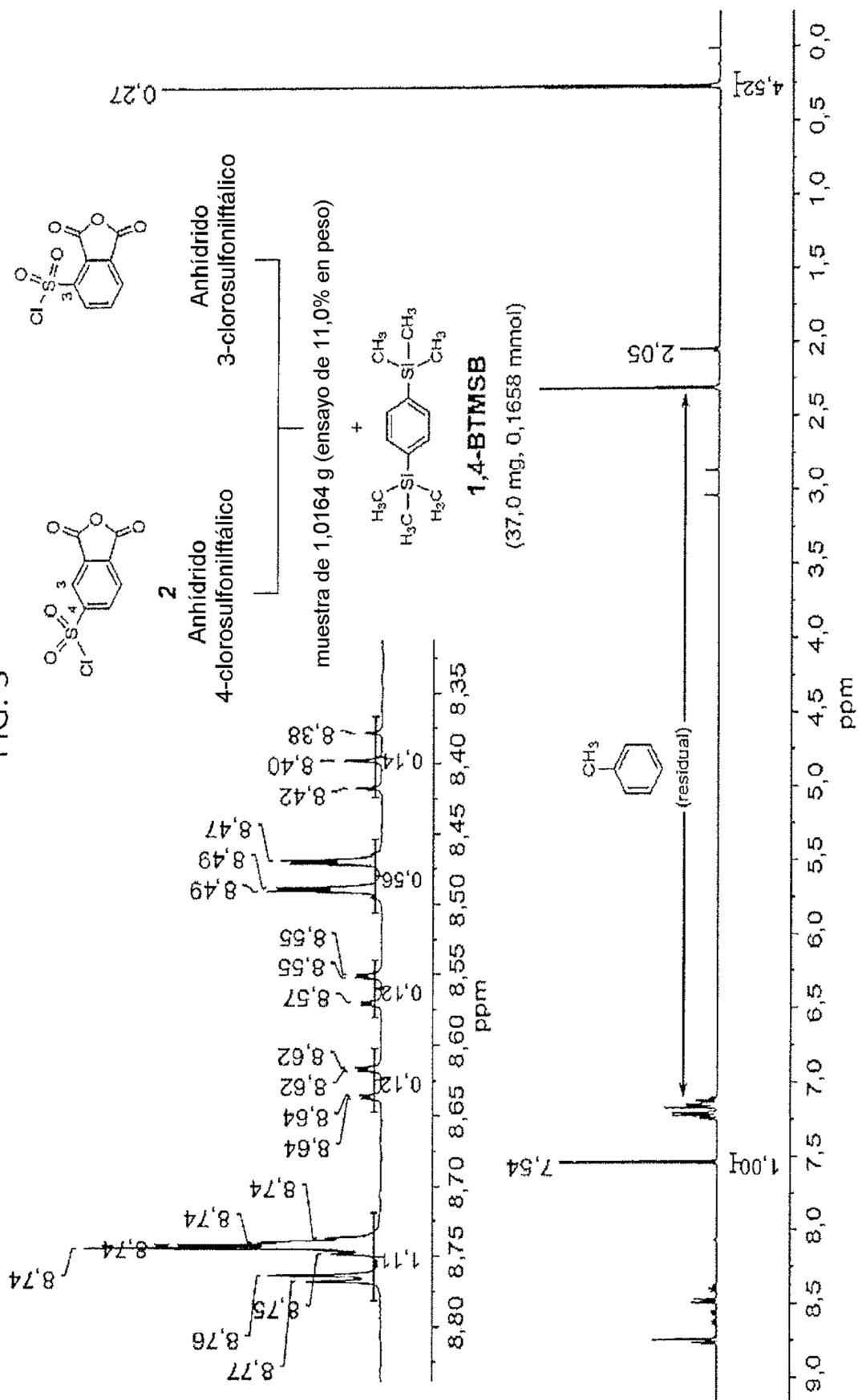


FIG. 4

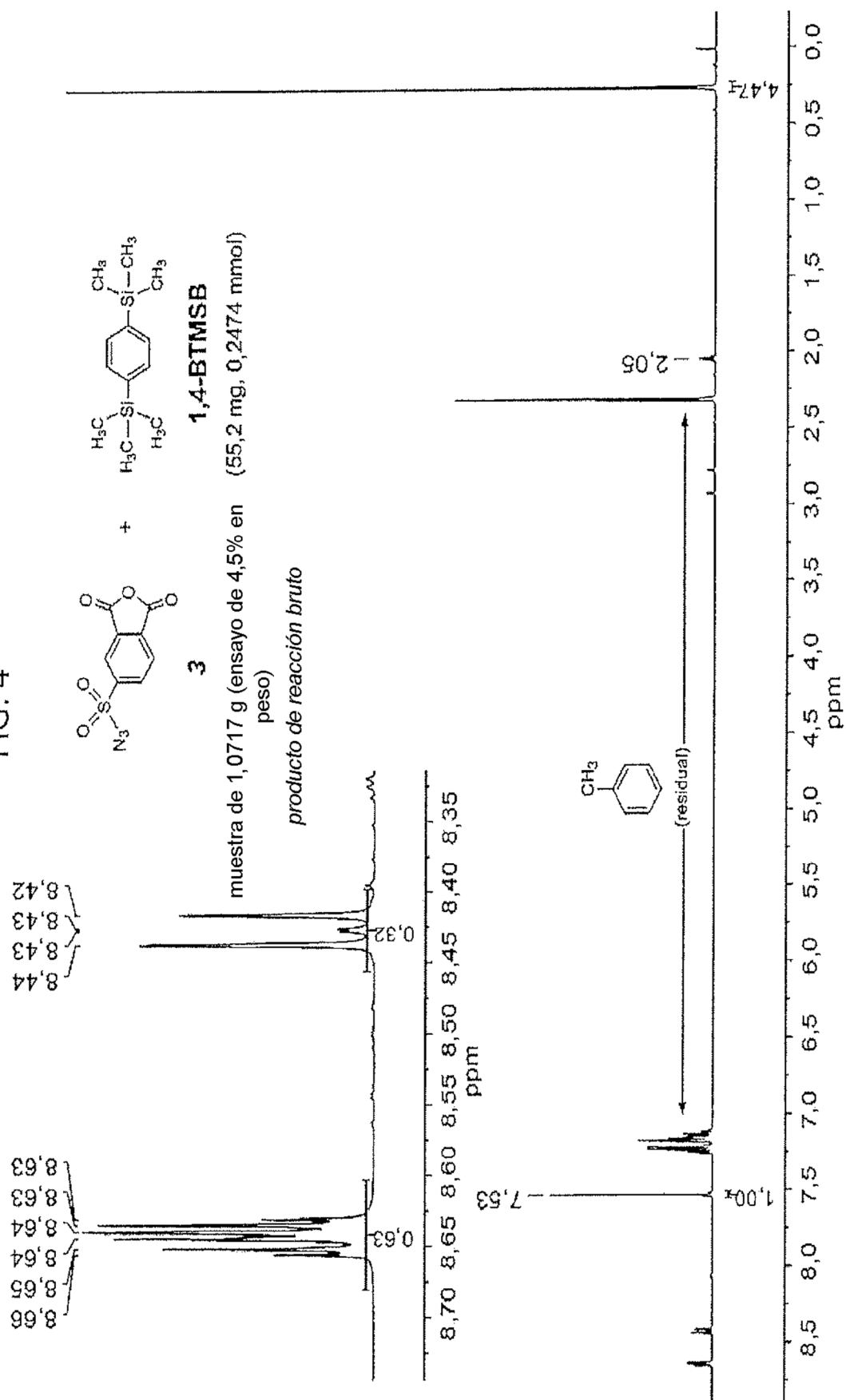


FIG. 5

