



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017013246-0 B1



(22) Data do Depósito: 28/12/2015

(45) Data de Concessão: 14/09/2021

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUZIR ANIDRIDO 4-AZIDOSULFONILFTÁLICO

(51) Int.Cl.: C07D 307/89.

(30) Prioridade Unionista: 30/12/2014 US 62/097,786.

(73) Titular(es): DOW GLOBAL TECHNOLOGIES LLC.

(72) Inventor(es): MATTHEW J. JANSMA; MICHAEL F. GULLO; JOHN W. HULL JR..

(86) Pedido PCT: PCT US2015067597 de 28/12/2015

(87) Publicação PCT: WO 2016/109389 de 07/07/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/06/2017

(57) Resumo: A presente divulgação proporciona um processo para a produção de anidrido 4-azidossulfonilftálico. Em uma modalidade, é proporcionado um processo e inclui a cloração do sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1), sob condições de reação de solvente, para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) e um cloreto de sódio insolúvel. O processo inclui remover, primeiramente, o cloreto de sódio insolúvel a partir do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado. O processo inclui reagir, sob condições de reação de solvente, o anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado com azida sódica para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido e um cloreto de sódio insolúvel. O processo inclui a segunda remoção do cloreto de sódio insolúvel do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado. O processo inclui recuperar um anidrido 4-azidossulfonilftálico sólido (3) a partir do anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado.

"PROCESSO PARA PRODUZIR ANIDRIDO 4-AZIDOSSULFONILFTÁLICO"

Fundamentos

[0001] Sabe-se que a poliolefina enxertada com anidrido azidossulfonilftálico (ASPA) é uma composição eficaz para aplicações de camada de ligação. A oferta comercial de ASPA, entretanto, é limitada, não confiável e difícil de obter. A técnica, portanto, reconhece a necessidade de fontes adicionais e/ou procedimentos de síntese adicionais para a produção confiável, consistente, eficiente e econômica de ASPA – e produção em escala comercial de ASPA em particular.

Sumário

[0002] A presente divulgação proporciona vias sintéticas únicas para a produção de anidrido 4-azidossulfonilftálico ou ASPA. Os processos aqui descritos são particularmente vantajosos para a produção comercial de ASPA devido às eficiências (isto é, eficiências em termos de energia, custo, tempo, produtividade, equipamento e/ou reagentes de partida prontamente disponíveis) proporcionadas por este meio. O fornecimento de ASPA confiável simplifica vantajosamente na produção de camadas de ligação feitas de poliolefina enxertada com ASPA.

[0003] A presente divulgação proporciona um processo para a produção de anidrido 4-azidossulfonilftálico. Em uma modalidade, é proporcionado um processo e inclui a cloração do sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1), sob condições de reação de solvente, para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) e um cloreto de sódio insolúvel. O processo inclui remover, primeiramente, o cloreto de sódio insolúvel a partir do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-

clorossulfonilftálico isolado. O processo inclui reagir, sob condições de reação de solvente, o anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado com azida sódica para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido e um cloreto de sódio insolúvel. O processo inclui a segunda remoção do cloreto de sódio insolúvel do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado. O processo inclui recuperar um anidrido 4-azidossulfonilftálico sólido (3) a partir do anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado.

[0004] Uma vantagem da presente divulgação é um processo para produção em grande escala ou produção em escala comercial de ASPA.

[0005] Uma vantagem da presente divulgação é um processo de produção simples, eficaz em termos de tempo e/ou rentável para ASPA.

Breve descrição dos desenhos

[0006] A FIG. 1 é um esquema de reação para um processo de acordo com uma modalidade da presente divulgação.

[0007] A FIG. 2 é um fluxograma de bloco de um processo de acordo com uma modalidade da presente divulgação.

[0008] A FIG. 3 é um espectrógrafo de ^1H NMR de anidrido 4-clorossulfonilftálico de acordo com uma modalidade da presente divulgação.

[0009] A FIG. 4 é um espectrógrafo de ^1H NMR de anidrido 4-azidossulfonilftálico de acordo com uma modalidade da presente divulgação.

[0010] A FIG. 5 é um espectrógrafo de ^1H NMR de anidrido 4-clorossulfonilftálico de acordo com uma modalidade da presente divulgação.

[0011] A FIG. 6 é um espectrógrafo de ^{13}C de anidrido ftálico de 4-azidosulfonil de acordo com uma modalidade da presente divulgação.

Definições

[0012] Todas as referências à Tabela Periódica dos Elementos se referem à Tabela Periódica dos Elementos publicada e protegidas sob direitos autorais pela CRC Press, Inc., 2003. Além disso, qualquer referência a um Grupo ou Grupos será ao Grupo ou Grupos refletidos nesta Tabela Periódica dos Elementos usando o sistema IUPAC para a numeração de grupos. Salvo indicação em contrário, implícita a partir do contexto, ou habitual na técnica, todas as partes e percentagens são baseadas no peso. Para os fins da prática de patentes dos Estados Unidos, o conteúdo de qualquer patente, pedido de patente ou publicação referenciada é aqui incorporado por referência na sua totalidade (ou a versão equivalente US da mesma é assim incorporada por referência), especialmente no que diz respeito à divulgação de definições (até o ponto que não seja inconsistente com quaisquer definições especificamente previstas nesta divulgação) e conhecimento geral na técnica.

[0013] As faixas numéricas aqui descritas incluem todos os valores a partir de, e incluindo, o valor mais baixo e o valor mais alto. Para faixas que contêm valores explícitos (por exemplo, 1 ou 2 ou 3 a 5 ou 6, ou 7) qualquer subfaixa entre quaisquer dois valores explícitos está incluída (por exemplo, 1 a 2; 2 a 6; 5 a 7; 3 a 7; 5 a 6; etc.).

[0014] O termo "composição," como aqui utilizado, se refere a uma mistura de materiais que compreendem a composição, bem como os produtos de reação e os produtos de decomposição

formados a partir dos materiais da composição.

[0015] Os termos "compreendendo," "incluindo", "tendo", e seus derivados, não se destinam a excluir a presença de qualquer componente, etapa ou procedimento adicional, se ou não o mesmo é especificamente divulgado. Para evitar qualquer dúvida, todas as composições aqui reivindicadas por meio do uso do termo "compreendendo" podem incluir qualquer aditivo adicional, adjuvante ou o composto, sendo polimérico ou de outra forma, salvo indicação em contrário. Em contraste, o termo "consistindo essencialmente em" exclui do seu escopo de qualquer referência posterior a qualquer outro componente, etapa ou processo, excetuando aqueles que não são essenciais para a operacionalidade. O termo "consistindo em" exclui qualquer componente, etapa ou procedimento não especificamente delineado ou listado.

[0016] O termo "polímero à base de etileno", tal como aqui utilizado é um polímero que comprehende uma percentagem majoritária em peso de monômero de etileno polimerizado (com base no peso total de monômeros polimerizáveis), e, opcionalmente, pode compreender, pelo menos, um comonômero polimerizado.

[0017] O termo "polímero" é um composto macromolecular preparado por polimerização de monômeros do mesmo tipo ou de tipos diferentes. "Polímero" inclui homopolímeros, copolímeros, terpolímeros, interpolímeros, e assim por diante. O termo "interpolímero" significa um polímero preparado por polimerização de pelo menos dois tipos de monômeros diferentes. Inclui, mas não se limita a, copolímeros (que normalmente se refere a polímeros preparados a partir de dois tipos diferentes de monômeros ou comonômeros), terpolímeros (que normalmente se

referem a polímeros preparados a partir de três tipos diferentes de monômeros ou comonômeros), tetrapolímeros (que normalmente se referem a polímeros preparados a partir de quatro tipos diferentes de monômeros ou comonômeros), e semelhantes.

[0018] O termo "poliolefina" é um polímero que contém, sob a forma polimerizada, uma percentagem majoritária em peso de uma olefina, por exemplo, etileno ou propileno, com base no peso total do polímero. Exemplos não limitativos de poliolefina incluem polímeros à base de etileno e polímeros à base de propileno.

[0019] O termo "polímero à base de propileno", tal como aqui utilizado é um polímero que compreende uma percentagem majoritária em peso de monômero de propileno polimerizado (com base no peso total de monômeros polimerizáveis) e, opcionalmente, pode compreender, pelo menos, um comonômero polimerizado.

Descrição detalhada

[0020] A presente divulgação é direcionada para a produção de anidrido 4-clorossulfonilftálico (ou "ASPA"). Verifica-se que o ASPA é um componente de enxerto eficaz em resinas à base de olefinas para camadas de ligação. Os processos aqui divulgados proporcionam vias de síntese vantajosamente econômicas (economia de tempo, energia, produtividade e/ou de reação de partida), simplificadas, escaláveis para ASPA com rendimentos aceitáveis para aplicação comercial/industrial. A produção confiável de ASPA contribui de modo correspondente para uma produção confiável e econômica de polímero à base de olefina enxertada com ASPA, uma composição utilizada como camada de ligação.

[0021] A presente divulgação proporciona um processo. Em uma modalidade, é proporcionado um processo e inclui a cloração do sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1), sob condições de reação de solvente, para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) e um cloreto de sódio insolúvel. Tal como aqui utilizado, as "condições de reação de solvente" são temperatura, pressão, concentrações de reagentes, seleção de solvente, parâmetros de mistura/adição de reagentes e/ou outras condições dentro de um recipiente de reação que promovem a reação entre os reagentes e a formação do produto resultante. A reação é na fase líquida. O cloreto de sódio insolúvel é removido do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado. O processo inclui a reação, sob condições de reação de solvente, do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) com azida sódica para formar um produto de reação que é anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido (3) e um cloreto de sódio insolúvel. O processo inclui a segunda remoção do cloreto de sódio insolúvel do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado. O processo inclui a recuperação de um anidrido 4-azidossulfonilftálico sólido (3) a partir do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido. As representações esquemáticas do processo são mostradas nas FIGs. 1 e 2.

[0022] O processo utiliza sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1) como material de partida. A estrutura do sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1) é mostrada na FIG. 1. Em uma modalidade, antes da cloração, o processo inclui a obtenção (ou fornecimento de outra forma) de uma mistura de

sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico e isômero do sal trissódico. O processo inclui a remoção de água residual da mistura de sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico e isômero de sal trissódico. A água é removida submetendo o sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico e o isômero do sal trissódico a uma etapa de secagem (ou pré-secagem) para formar o sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1). Alternativamente, o sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico e o isômero do sal trissódico são adicionados ao tolueno e à solução aquosa e submetidos a codestilação azeotrópica que remove a água residual para formar o sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1).

[0023] O processo inclui a cloração do sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1), sob condições de reação de solvente, para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) e um cloreto de sódio insolúvel. A estrutura do anidrido 4-clorossulfonilftálico (2) está ilustrada na FIG. 1. O termo "clorar" ou "cloração" se refere à introdução de cloreto em um composto orgânico. A cloração ocorre por meio de reação com um agente de cloração. Exemplos não limitativos de agentes de cloração adequados incluem cloreto de oxalil [$(COCl)_2$], cloreto de tionil ($SOCl_2$), pentacloreto de fósforo (PCl_5), tricloreto de fósforo (PCl_3), e cloreto de fosforil ($POCl_3$).

[0024] Em uma modalidades, a cloração é obtida fazendo reagir o sal trissódico do ácido 4-sulfoftálico com cloreto de oxalil, $(COCl)_2$, em solvente de tolueno e na presença de *N,N*-dimetilformamida (DMF) catalítica. A cloração também forma cloreto de sódio como um precipitado insolúvel no solvente de tolueno. O anidrido 4-clorossulfonilftálico (2) permanece solúvel, ou de outro modo dissolvido, no solvente de tolueno.

[0025] Em uma modalidade, a cloração do sal trissódico do ácido 4-sulfoftálico é conduzida a uma temperatura de 20°C, ou 50°C a 60°C, ou 80°C, ou 100°C, ou 110°C, com adição contínua do agente de cloração durante uma duração de 0,5 horas (h), ou 1 h, ou 1,5 h a 2 h, ou 3 h. Uma vez completada a adição do agente de cloração, a reação é opcionalmente deixada prosseguir durante mais 6 h, ou 8 h, ou 10, ou 12 h, ou 14 h a 16 h, ou 18 h, ou 20 h, ou 22 h, ou 24 h.

[0026] O processo inclui a remoção (ou a "primeira remoção") do cloreto de sódio insolúvel (precipitado) a partir do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado. O anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado permanece dissolvido no solvente, tolueno.

[0027] Em uma modalidade, a primeira etapa de remoção inclui a filtração do cloreto de sódio a partir do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido. O processo de filtração pode incluir a subsequente evaporação de uma pequena quantidade de solvente de tolueno de modo a remover o excesso de agente de cloração do anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado.

[0028] Em uma modalidade, a primeira etapa de remoção inclui a filtração do cloreto de sódio insolúvel a partir do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido e subsequentemente lavagem do anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado com uma pequena porção de água para remover DMF residual. O procedimento de lavagem pode incluir a subsequente evaporação de uma pequena quantidade de solvente de tolueno de modo a remover a água residual do anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado.

[0029] Em uma modalidade, a primeira etapa de remoção inclui adicionar água à mistura de reação que inclui solvente de

tolueno, anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido e cloreto de sódio insolúvel. A adição de água forma uma fase aquosa líquida na mistura de reação. A fase aquosa líquida digere, ou caso contrário dissolve, o cloreto de sódio insolúvel. O solvente de tolueno constitui uma fase líquida eventual em que o anidrido 4-clorossulfonilftálico permanece dissolvido.

[0030] O processo inclui separar a fase aquosa líquida da fase líquida eventual para remover o cloreto insolúvel do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido. Em outras palavras, o cloreto de sódio dissolvido na fase aquosa líquida é removido do anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado na fase não aquosa líquida por separação de fase líquida (aquosa) líquida (não aquosa). Em uma modalidade, a etapa de separação inclui um procedimento de lavagem, segundo o qual uma subsequente evaporação de uma pequena quantidade do solvente de tolueno remove água residual do anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado.

[0031] O processo inclui a reagir, sob condições de solvente da reação, anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado (2) com azida sódica (NaN_3) para formar anidrido 4-clorossulfonilftálico (ASPA) (3). A estrutura de ASPA (3) está ilustrada na FIG. 1. O solvente é o tolueno e o produto de reação de anidrido 4-clorossulfonilftálico é dissolvido (ou caso contrário é solúvel) no tolueno. O cloreto de sódio insolúvel como precipitado é também formado como um subproduto.

[0032] Em uma modalidade, a reação de anidrido 4-clorossulfonilftálico com azida sódica é conduzida a uma temperatura de 0°C , ou 15°C , a 20°C , ou 30°C , ou 40°C , ou 50°C , com adição continua de uma solução de azida sódica em água ao longo de uma duração de 1 minuto (min), ou 3 min, ou 5 min, a

7 min, ou 9 min, ou 10 min. Uma vez que a adição da solução aquosa de NaN₃ estiver completa, a reação é opcionalmente deixada prosseguir durante mais 1 h a 2 h.

[0033] Em uma modalidade, a azida sódica é adicionada diretamente ao recipiente de reação contendo o anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado dissolvido em tolueno. Em outras palavras, não ocorre qualquer processo intermitente (por exemplo, sem purificação, sem isolamento, sem lavagem) entre a remoção do cloreto de sódio insolúvel do recipiente de reação e a adição da azida sódica ao recipiente de reação. O solvente de tolueno usado para a etapa de cloração é também usado como solvente para a reação de azida sódica e permite o uso do anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado sem purificação adicional. Desta forma, o presente processo vantajosamente reduz as etapas do processo e reduz a quantidade de equipamentos de produção necessários para produzir o produto final de ASPA.

[0034] Em uma modalidade, a azida sódica é adicionada como uma solução de azida sódica aquosa. A solução de azida sódica aquosa contém de 5% em peso, ou 10% em peso, ou 20% em peso, ou 25% em peso de 30% em peso, ou 40% em peso, ou 50% em peso ou 60% em peso de azida sódica. A percentagem em peso é baseada no peso total da solução de azida sódica aquosa. O requerente descobriu que a adição de uma solução de azida sódica em água ao anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado com tolueno como solvente de reação evita vantajosamente a necessidade de um catalisador de transferência de fase.

[0035] O processo inclui a remoção (ou "segunda remoção") do cloreto de sódio insolúvel (precipitado) a partir do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido para formar um

anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado. O anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado permanece dissolvido no tolueno.

[0036] Em uma modalidade, a segunda etapa de remoção inclui a filtração do cloreto de sódio a partir do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido. O processo de filtração inclui também a remoção de qualquer azida sódica não reagida.

[0037] O processo inclui a recuperação do anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado como um sólido. Tipicamente, uma pequena camada de salmoura está presente após a segunda etapa de remoção. A pequena camada de salmoura é removida por separação de fases. Em uma modalidade, o processo inclui a recristalização do sólido bruto (3) para formar um anidrido sólido 4-azidossulfonilftálico purificado (3). O anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado (3) dissolvido em tolueno é concentrado sob vácuo até se obter um sólido em bruto. O sólido bruto é recristalizado a partir de acetato de etil/heptano para proporcionar o sólido purificado anidrido 4-azidossulfonilftálico sólido (3). Em uma modalidade, o anidrido 4-azidossulfonilftálico (3) sólido e purificado tem uma pureza de 92% em peso, ou 93% em peso, ou 94% em peso, ou 95% em peso, ou 96% em peso, ou 97% em peso a 98% em peso ou 99% % em peso.

[0038] Em uma modalidade, o processo é realizado em um único recipiente de reação. A cloração, a primeira remoção, a reação, a segunda remoção e as etapas de isolamento são todas realizados em um único recipiente de reação. A capacidade de realizar o presente processo em um único recipiente de reação melhora vantajosamente as eficiências de produção reduzindo a quantidade de equipamento necessário para produzir o anidrido 4-azidossulfonilftálico (3).

[0039] A título de exemplo, e não de limitação, são proporcionados exemplos da presente divulgação.

Exemplos

1. Materiais

[0040] Os materiais utilizados nos exemplos são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Material	Número CAS	Fonte
ácido 4-sulfoftálico, sal trissódico	3325-08-4	Sigma-Aldrich
<i>N,N</i> -Dimetilformamida (DMF)	68-12-2	Fisher ou Sigma-Aldrich
Cloreto de oxalil	79-37-8	Sigma-Aldrich
Azida sódica (NaN_3)	26628-22-8	Sigma-Aldrich
Tolueno	108-88-3	Fisher
Acetato de etil	141-78-6	Fisher
Heptano	142-82-5	Fisher

2. Métodos de teste

[0041] Espectros de ^1H - e ^{13}C NMR são registados em um espetrômetro Bruker Ultrashield Plus 400 MHz equipado com um comutador de amostras B-ACS 60 e uma sonda de banda larga PABBO de 5 mm com gradientes em Z. Os dados espectroscópicos de ^1H NMR são referenciados ao pico de solvente residual quando recolhidos em acetona- d_6 (linha de centro 2,05 ppm). Quando recolhidos em óxido de deutério (D_2O), os dados espectroscópicos de ^1H NMR são referenciados à ressonância de próton de trimetilsilil do sal de sódio do ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanossulfônico (sal de sódio DSS) [$(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$, 0,00 ppm]. Os dados de ^{13}C NMR são também referenciados ao pico de solvente residual quando recolhidos em acetona- d_6 (linha de centro, 29,84 ppm). O seguinte formato é usado para relatar ressonâncias ^1H NMR: desvio químico (δ , em ppm) [multiplicidade, constante (s) de

acoplamento em Hz, valor integral].

[0042] O rendimento em pote e a pureza do produto final são determinados por ensaio de ^1H NMR com 1,4-bis (trimetilsilil) benzeno (1,4-BTMSB) como um padrão interno. Quantidades conhecidas da amostra (por exemplo, reação bruta, produto seco final) e 1,4-BTMSB são tipicamente pesadas em um frasco de cintilação de 30 mL com o uso de uma balança analítica precisa. A mistura é dissolvida em acetona- d_6 , passada através de um filtro de seringa de nylon de 0,45 μm (se necessário remover o material insolúvel), e o espectro de ^1H RMN da mistura resultante é recolhido (16 scans, 20 s de tempo de atraso de relaxação). A pureza em % em peso é então determinada a partir da razão entre a integração de área média/H para as ressonâncias que correspondem ao produto final e a integração área média/H das ressonâncias para 1,4-bis (trimetilsilil) benzeno (1,4-BTMSB) [acetona- d_6 : δ 0,25 (s, 18H) e 7,52 (s, 4H)]. A pureza do sal trissódico (1) do ácido 4-sulfoftálico é determinada por ensaio de ^1H NMR com sal de sódio DSS em D_2O . A pureza em % em peso é determinada de uma maneira idêntica à descrita acima por integração relativa da ressonância correspondente a (1) contra as ressonâncias para sal de sódio 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, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$], e 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. Preparação de anidrido 4-clorossulfonilftálico (2) a partir de ácido 4-sulfoftálico, sal trissódico (1)

[0043] A reação é realizada em um reator de vidro revestimento de 3 L com um dreno de fundo que está equipado com um agitador mecânico de topo, impulsor de 4 lâminas de 45°

inclinado a duas fases ($D = 75$ mm, largura da lâmina de 15 mm, separação da camada de 75 mm), entrada de nitrogênio, termopoço, armadilha de Dean-Stark e um condensador de água com um tubo interior de Teflon que é ventilado para um depurador contendo uma solução mecânica de solução aquosa a 10% de hidróxido de sódio. A temperatura é controlada com um banho de circulação Neslab RTE 10 utilizando DowFrost 80:20/água. O reator é carregado com ácido 4-sulfoftálico (1) (mistura 4:1 com o isómero 3) (350,0 g, 0,992 mol, 1,0 equiv, 88,5% em peso de pureza determinada por ensaios de ^1H NMR com sal de sódio DSS) e tolueno (2600 mL) para produzir uma pasta esbranquiçada.

[0044] A mistura é então aquecida para a fase de secagem azeotrópica. O destilado é recolhido a uma temperatura interna aproximada de 109°C (temperatura do banho de fluido de transferência de calor = 115°C). Um total de 650 mL de destilado é recolhido na parte aérea. A mistura resultante é resfriada até 50°C e a armadilha de Dean Stark é substituída por um condensador de água/sistema de depuração. Adiciona-se DMF anidra (14,62 g, 0,198 mol, 20 mol%) e aquece-se a mistura de reação até 50°C. O cloreto de oxalil (322,6 g, 2,531 mol, 2,5 equiv) é carregado em porções para uma seringa de Teflon de 60 mL e carregado através de uma linha de Teflon para a mistura de reação durante 3,5 horas através uma bomba de seringa. É observada uma ligeira exotermia de 1-2°C ao longo da adição do cloreto de oxalil. A mistura de reação é agitada durante a noite a 50°C, e depois resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é removida através do dreno inferior e os sais inorgânicos são recolhidos por filtração a vácuo através de um funil de frita de vidro sinterizado de porosidade

grosseira. O reator é enxaguado com tolueno fresco que é passado através da torta úmida de sal inorgânico. O filtrado de tolueno é parcialmente concentrado por evaporação rotativa e os finos insolúveis brancos que estão presentes são removidos por filtração para proporcionar 1423,1 g de filtrado de tolueno. Uma amostra do filtrado de tolueno (1,0164 g) é removida, evaporada à secura e combinada com 1,4-BTMSB (37,0 mg, 0,1658 mmol). Dissolve-se a mistura resultante em acetona- d_6 (~4 mL). A análise desta amostra por 1H NMR indica que a concentração de (2) (mistura 4:1 com o isômero 3) é de 11,0% em peso, o que corresponde a um rendimento em pote de 64% (0,635 mol).

[0045] O espectro de 1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) de anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado (mistura 2, 4:1 com anidrido 3-clorossulfonilftálico) com 1,4-BTMSB como padrão interno é mostrado na FIG. 3.

[0046] 1H NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 8,42 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H, 3-isômero), 8,51 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H, 4-isômero), 8,59 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H, 3-isômero), 8,64 (dd, $J = 1.0, 8.0$ Hz, 1H, 3-isômero), 8,76 (dd, $J = 1.0, 2.0$ Hz, 1H, 4-isômero), e 8,78 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H, 4-isômero).

4. Conversão de anidrido 4-clorossulfonilftálico (2) para anidrido 4-azido-sulfonilftálico (3)

[0047] Esta reação é conduzida em uma reator de vidro de drenagem de fundo de 5 L revestido (diâmetro de 150 mm, razão de profundidade/largura de ~ 2,5:1) que está equipado com um motor de agitador aéreo impulsor de 4-lâminas de 45° com duas hélices ($D = 75$ mm, largura de lâmina de 15 mm, separação de nível de 75 mm), termopoço e termopar, entrada de nitrogênio, condensador de água de vidro e dreno de fundo secundário

equipado com um bujão roscado de politetrafluoroetileno (PTFE). O controle da temperatura é obtido por recirculação do fluido de transferência de calor DowFrost (50:50 propileno glicol/água) através do revestimento do reator. Todos os reagentes líquidos são introduzidos através de um tubo de imersão que é alimentado com uma bomba de diafragma PTFE (Cole-Parmer modelo # 7553-70) e controlador de velocidade Masterflex (modelo Cole-Parmer # 7553-71). Abaixo do reator de 5 litros está uma frita de filtro de vidro de média porosidade de 3 L que é drenada para um frasco de vidro Erlenmeyer revestido de plástico de 4 L. O frasco de filtro é conectado a uma bomba a vácuo de transmissão por correia e uma armadilha a vácuo de gelo seco (-78 °C). Uma solução de anidrido 4-clorossulfonilftálico (2) em tolueno, (mistura ~ 5:1 com anidrido 3-clorossulfonil-ftálico) (1270 g, 0,696 mol, 1,0 equiv, 14,1% em peso de ativo) e tolueno fresco (2215 g) introduzida sequencialmente no reator de 5 L através da bomba de diafragma de PTFE. Inicia-se a agitação (150-200 RPM). O banho de fluido de transferência de calor é ligado e o ponto de ajuste é ajustado para 20 °C. Prepara-se uma solução de azida sódica (90,6 g, 1,392 mol, 2,0 equiv.) em água desionizada (272 g) em um frasco de vidro âmbar revestido de plástico e depois adiciona-se a solução ao reator de 5L através da bomba de diafragma de PTFE por um período de 7 min. A garrafa que contém a azida sódica aquosa é lavada sequencialmente com água desionizada (30 mL) e tolueno fresco (30 mL). Ambos os enxágues são transferidos para o reator de 5 L através da bomba de diafragma de PTFE. Durante a passagem da adição aquosa de azida sódica, a temperatura interna da mistura de reação aumenta de 19,5 °C para 22,3 °C. Também, o aparecimento de um

branco insolúvel (cloreto de sódio) é observado dentro de ~ 30 segundos. Depois de ter sido agitada durante 1 h 18 min, uma alíquota de ~ 2 mL da pasta do reator foi removida.

[0048] A alíquota é passada através de um filtro de seringa de PTFE de 0,45 µm e o filtrado é concentrado por evaporação rotativa. A análise do resíduo por ^1H NMR (acetona- d_6) revela que o material de partida foi consumido. Uma vez terminada a análise por RMN, a mistura de reação é drenada através do dreno do fundo do reator e os sais são removidos por filtração a vácuo através de uma frita de vidro de porosidade média de 3 L. O reator de 5 L e a torta de filtração de sal são lavados com tolueno fresco. O filtrado de tolueno é transferido em porções para um funil de separação e a pequena quantidade de salmoura aquosa que permanece é separada. A fase orgânica é lavada com uma quantidade mínima de água desionizada e a fase aquosa é separada. A fase orgânica é parcialmente concentrada por evaporação rotativa até uma massa de 1264,1 g.

[0049] Uma amostra desta solução é removida (1,0717 g), evaporada até à secura, e combinada com 1,4-BTMSB (33,3 mg, 0,1492 mmol). Dissolve-se a mistura resultante em acetona- d_6 (~4 mL). A análise desta amostra por ^1H NMR indica que a concentração de (3) é 4,5% em peso, o que corresponde a um rendimento em pote de 32%. A FIG.4 mostra o espectro de ^1H NMR (400 MHz, acetona- d_6) de 4-azidossulfonilftálico bruto (3) com 1,4-BTMSB como padrão interno. A solução de tolueno é ainda concentrada por evaporação rotativa para deixar para trás um sólido amarelo (108,7 g). O sólido bruto é carregado para um balão de fundo redondo de 1 L equipado com uma barra de agitação de Teflon e uma entrada de nitrogênio. Adiciona-se acetato de etil (349 g) e a mistura resultante é agitada

durante a noite. A solução amarela homogênea é tratada com *n*-heptano (362 g), o que induz a formação de turvação. A mistura resultante (838 g) é concentrada por evaporação rotativa (25-30°C a cerca de 50 mmHg) até ~ 2/3 da massa total ser levada para cima (permaneceu 279 g de pasta). Os sólidos que se formam são recuperados por filtração sob vácuo sobre uma frita de vidro de média porosidade para produzir 160 g de água-mãe. A torta úmida é lavada com 2:1 (v/v) *n*-heptano/etil acetato (2 x 150 mL) para produzir 238,2 g de licor de lavagem combinado. A torta úmida (66,3 g) é seca em um forno a vácuo a 40-50°C para produzir anidrido 4-azidossulfonilftálico (3) como um sólido amarelo pálido (51,2 g, rendimento de 29%, 0,202 mol). Uma amostra de (3) (192,1 mg) é combinada com 1,4-BTMSB (55,2 mg, 0,2474 mmol) e a mistura resultante é dissolvida em acetona-*d*₆ (~4 mL). A análise desta amostra por ¹H RMN indica que (3) é isolado em um estado de elevada pureza (> 99% em peso). A FIG. 5 mostra o espectro de ¹H NMR (400 MHz, acetona-*d*₆) de anidro 4-azidossulfonilftálico (3) com 1,4-BTMSB como padrão interno.

[0050] ¹H NMR (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), e 8,65 (dd, *J* = 2,0, 6,0 Hz, 1H).

[0051] ¹³C NMR (100 MHz, acetona-*d*₆): δ 125,2, 128,0, 133,9, 135,7, 137,3, 146,1, 162,1, e 162,4.

[0052] A FIG. 6 mostra o espectro de ¹³C NMR de anidrido 4-azidossulfonilftálico.

[0053] Pretende-se especificamente que a presente invenção não seja limitada às modalidades e ilustrações contidas neste documento, mas inclua formas dessas modalidades, incluindo porções das modalidades e combinações de elementos de

diferentes modalidades que venham com o escopo das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo, caracterizado pelo fato de compreender:
 - clorar sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico (1), sob condições de reação de solvente, para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) e um cloreto de sódio insolúvel;
 - remover primeiramente o cloreto de sódio insolúvel do anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado;
 - reagir, sob condições de reação de solvente, o anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado com azida sódica para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido e um cloreto de sódio insolúvel;
 - remover, em segundo lugar, o cloreto de sódio insolúvel do anidrido 4-azidossulfonilftálico dissolvido para formar um anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado; e
 - recuperar um anidrido 4-azidossulfonilftálico sólido (3) a partir do anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado.
2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a cloração compreender reagir o sal trissódico do ácido 4-sulfoftálico com um agente de cloração em solvente de tolueno e na presença de dimetilformamida.
3. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de a primeira remoção compreender a filtração do cloreto de sódio insolúvel a partir do anidrido 4-clorossulfonil dissolvido.
4. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o anidrido 4-clorossulfonilftálico dissolvido (2) em solvente de tolueno ser uma fase líquida não aquosa e a primeira remoção compreender:

- adicionar água para dissolver o cloreto de sódio insolúvel em uma fase aquosa líquida; e
- separar a fase aquosa líquida da fase não aquosa líquida.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de a etapa de reação compreender a adição da azida sódica diretamente ao anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado.

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de compreender a realização do processo em um único recipiente de reação.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de a cloração ocorrer em um solvente sob condições de reação de solvente e o anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado permanecer dissolvido no solvente.

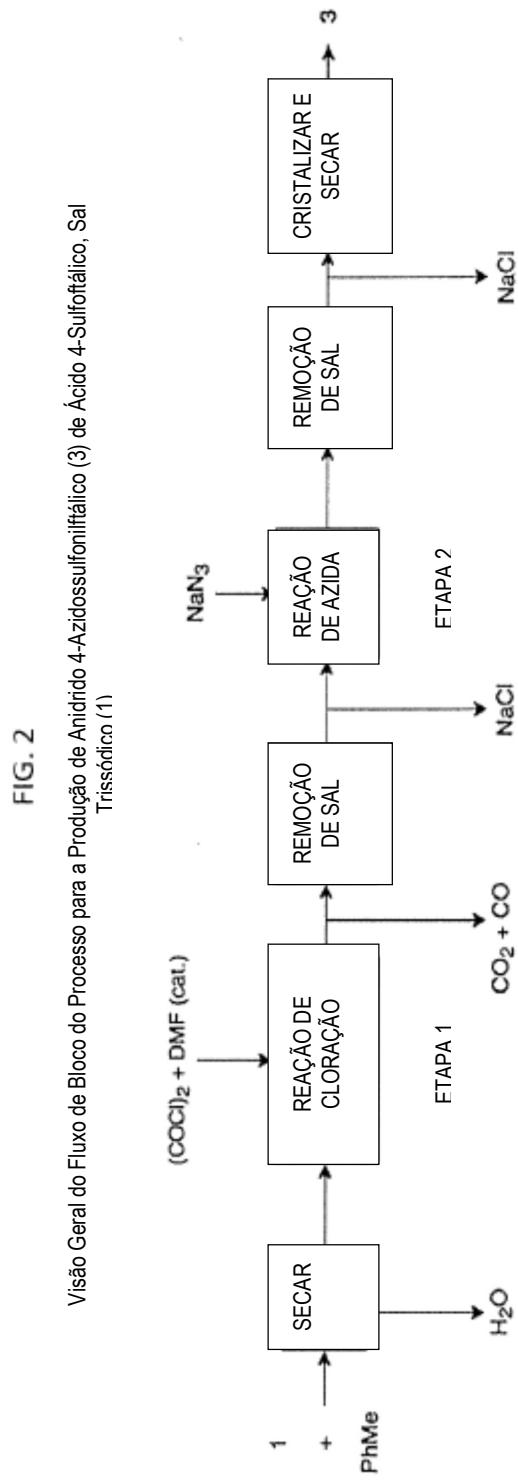
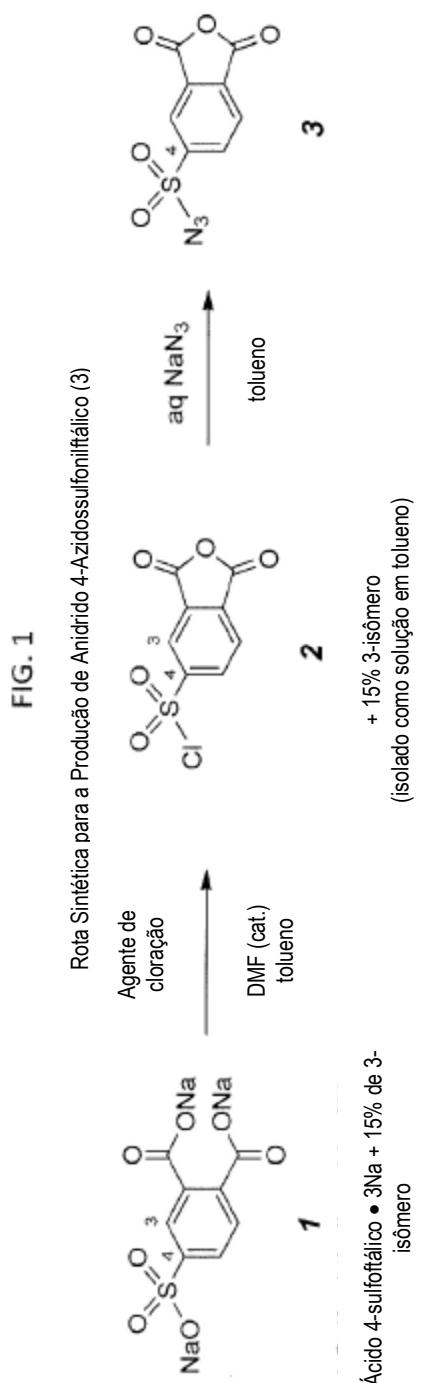
8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a etapa de reação ocorrer no solvente sob condições de reação de solvente e o anidrido 4-azidossulfonilftálico isolado permanecer dissolvido no solvente.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de a etapa de reação compreender adicionar azida sódica aquosa ao anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado no solvente de tolueno.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de a etapa de reação compreender adicionar azida sódica aquosa compreendendo de 5% em peso a 60% em peso de azida sódica, baseada no peso total da azida sódica aquosa, ao anidrido 4-clorossulfonilftálico isolado no solvente de tolueno.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 10,

caracterizado pelo fato de a cloração compreender reagir sal trissódico de ácido 4-sulfoftálico com um agente de cloração compreendendo cloreto de oxalil em solvente de tolueno e na presença de dimetilformamida.



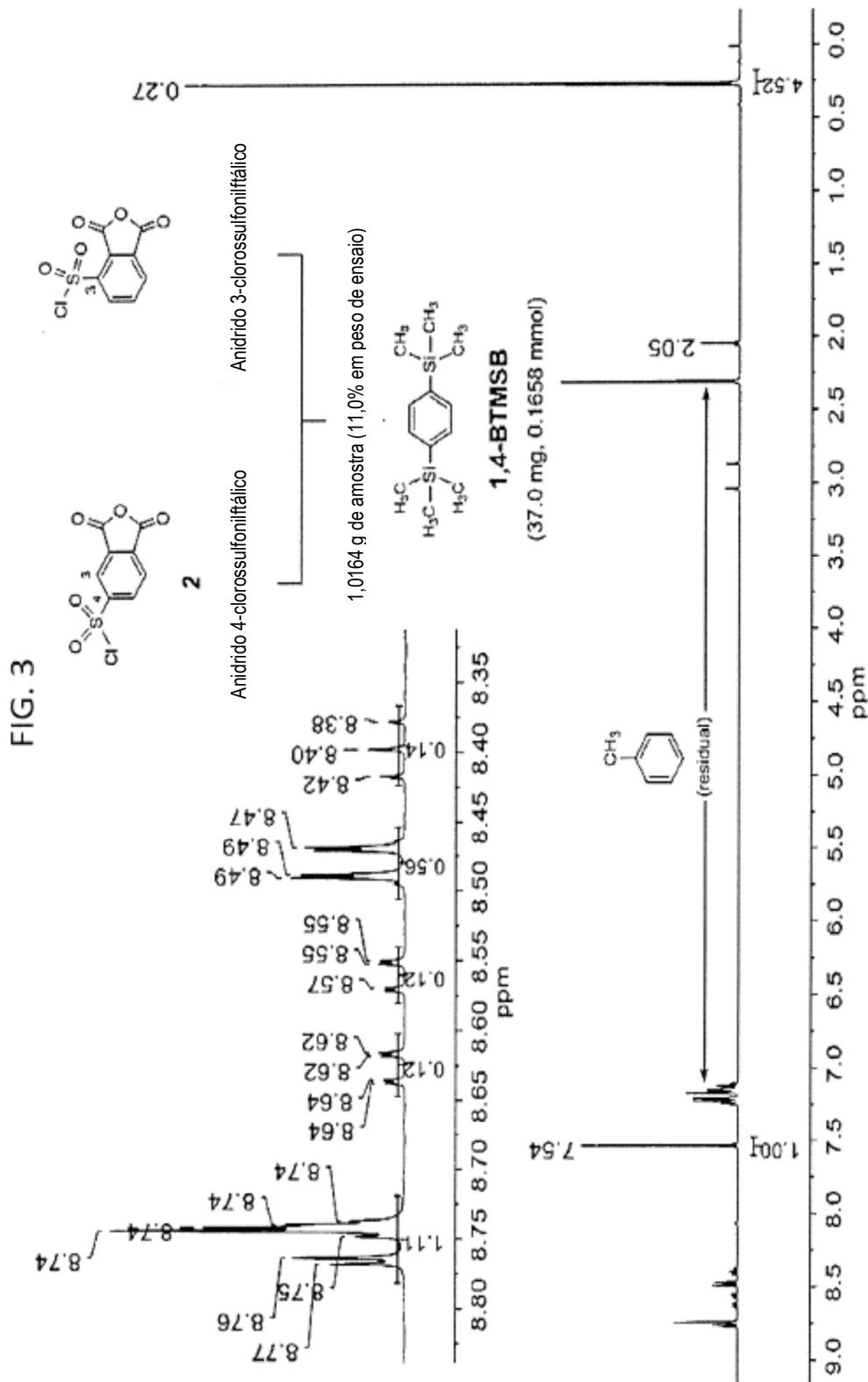
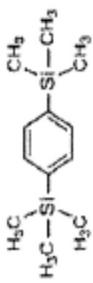


FIG. 3



1,0164 g de amostra (11,0% em peso de ensaio)



1,4-BTMSE
(37.0 mg, 0.1658 mmol)



(residue)

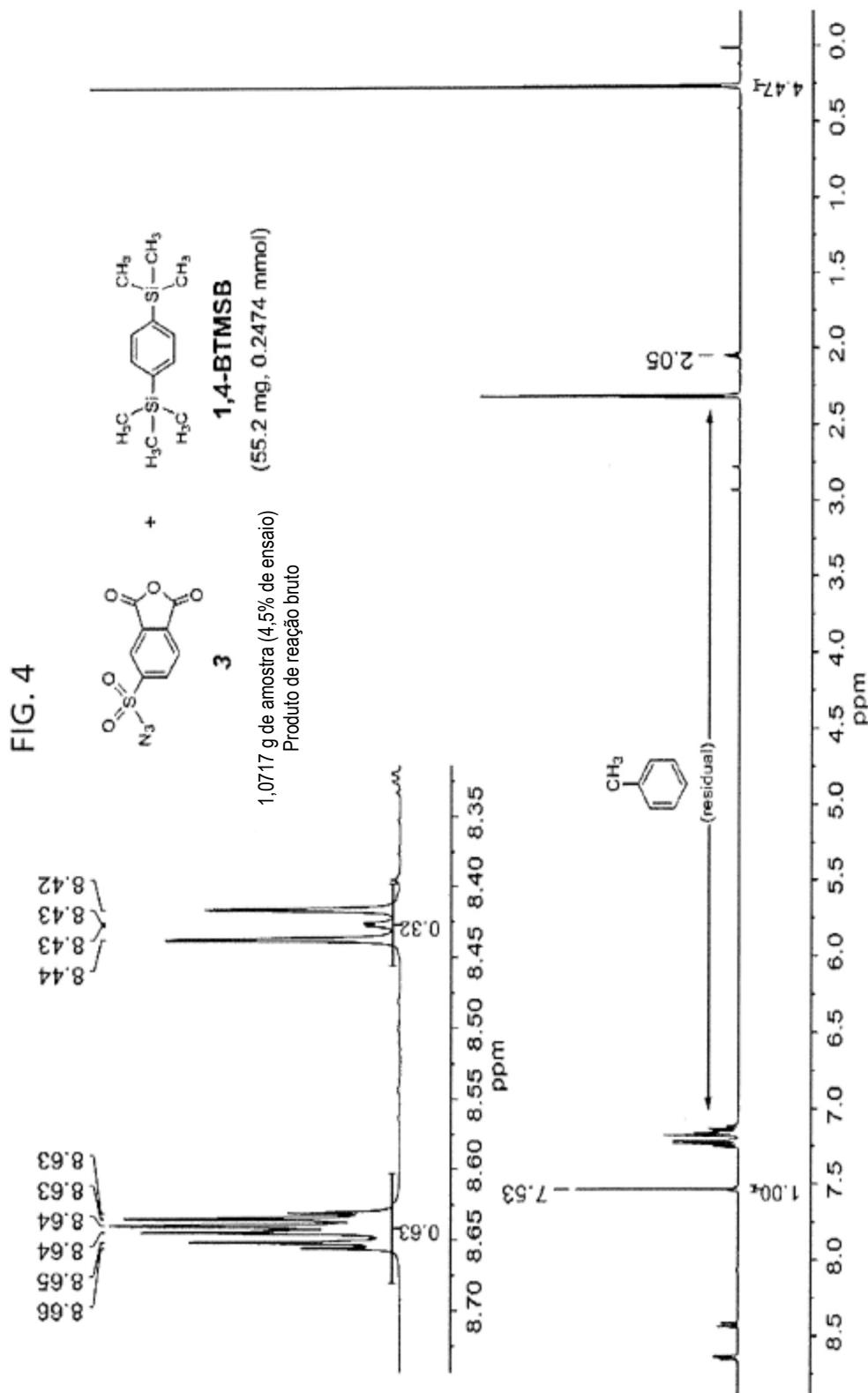


FIG. 5

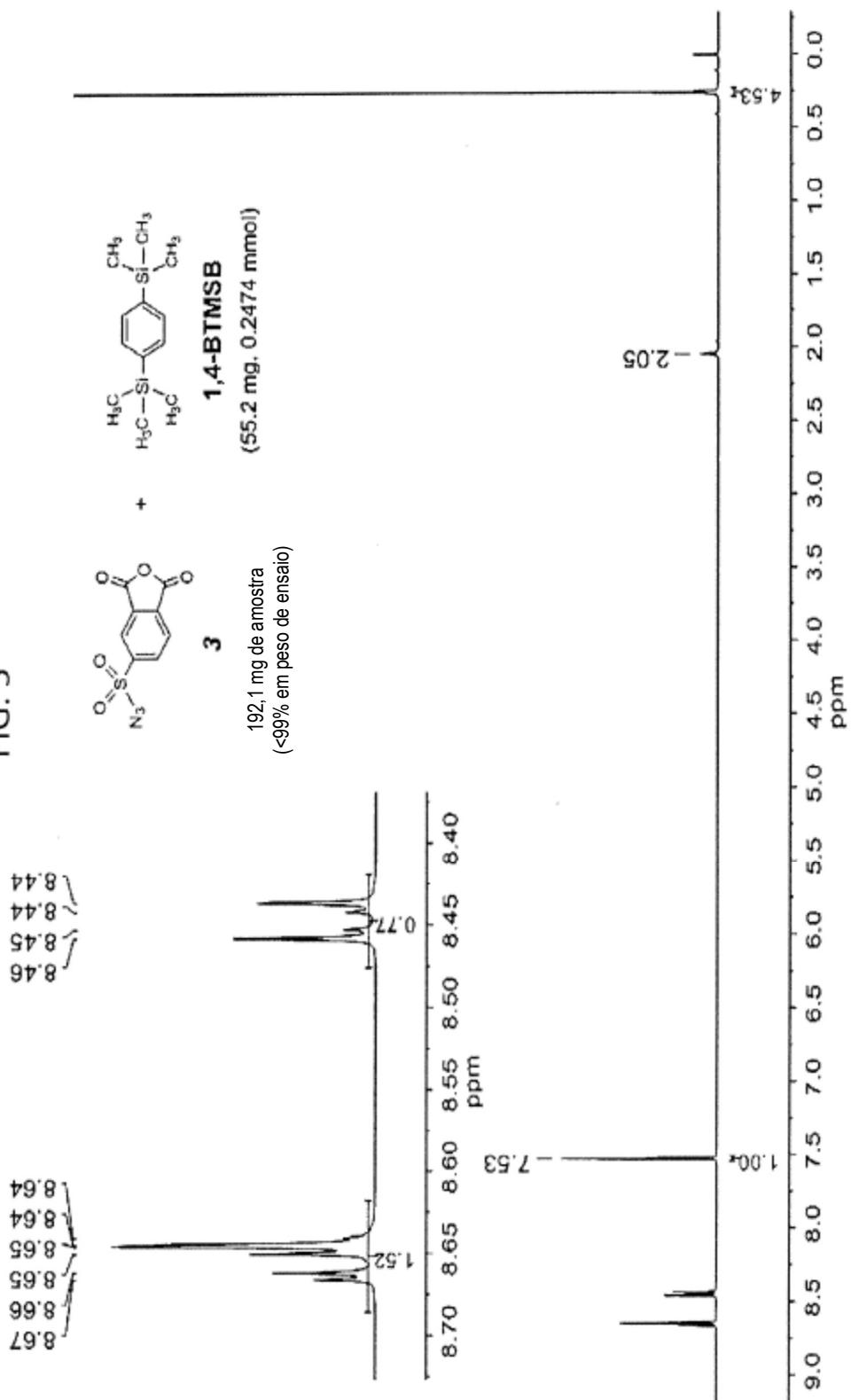


FIG. 6

