



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 29 04 75
(21) PV 2955-75

(40) Nebylo zveřejněno

(45) Vydáno 31 10 83

211 805

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 79/36

(C 07 C 79/36, 49/80)

C 07 C 103/40

(75)

Autor vynálezu

LUKÁČ Juraj, Ing., ŠIMON Jan, Ing., GAJEWSKI Karel, RNDr., Praha,
NEDBAL Jindřich, Šestajovice

(54) Způsob přípravy ω -brom-p-nitroacetofenonu

Vynález se týká způsobu přípravy ω -brom-p-nitroacetofenonu bromací p-nitroacetofenonu při teplotě 45 až 70 °C, v heterogenním systému tvořeném chlorbenzenovým roztokem p-nitroacetofenonu, ω,ω -dibrom-p-nitroacetofenonu a ω -brom-p-nitroacetofenonu, v celkové koncentraci okolo 0,80 g/ml a vodnou fází, kterou tvoří voda nebo kyselina bromovodíková v koncentraci 35 až 55 % a vodný roztok oxidačního činidla a koncentrovaná kyselina sírová jako katalyzátor.

(54) Způsob přípravy ω -brom-p-nitroacetofenonu

1

Vynález se týká způsobu přípravy ω -brom-p-nitroacetofenonu, důležitého meziproductu syntézy antibiotika D-chloramfenikolu. Jak je známo, vychází jeden z nejstarších postupů z p-nitroacetofenonu, který se v prvním stupni syntézy bromuje. Příprava ω -brom-p-nitroacetofenonu byla popsána již velmi dávno [C. Engler, Ber. 22, 204, 1889; J. L. Olinda, Chem. Abstr. 51, 3496, 1957; R. Nagawa, R. Mycke, Takamine Kenkyu Nempo 8, 22, 1956]. K bromaci se používá buď elementárního bromu nebo bromovodíku a různých nepolárních nebo polárních rozpouštědel, a to i ve výrobním měřítku.

Z ekonomického hlediska je bromace elementárním bromem relativně drahá, neboť se využije pouze poloviční množství; určitou komplikací představuje také značné množství odpadající kyseliny bromovodíkové. Bromace bromem uvolněným z kyseliny bromovodíkové v reakční směsi oxidací v provozních podmínkách byla až dosud podle dostupných údajů využívána jen málo.

Bylo úkolem ověřit možnosti využití kyseliny bromovodíkové k přípravě ω -brom-p-nitroacetofenonu takovým postupem, který by byl bez mimořádných nároků na zařízení, energii, suroviny a obsluhu použitelný i v provozním měřítku a poskytoval žádaný produkt v dostatečné kvalitě pro další zpracování, pokud možno ve vysokých reprodukovatelných výtěžcích a pokud možno s nejmenším množstvím nezužitkovatelného odpadu.

Tento úkol se podařilo vyřešit vypracováním způsobu přípravy ω -brom-p-nitroacetofenonu bromací p-nitroacetofenonu elementárním bromem nebo bromem uvolněným v reakční směsi oxidací z kyseliny bromovodíkové, v prostředí netečného organického rozpouštědla, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se bromace provádí při teplotě 45 až 70 °C, v heterogenním systému, tvořeném organickou a vodnou fází, přičemž organickou fází tvoří chlorbenzen, obsahující p-nitroacetofenon, ω , ω -dibrom-p-nitroacetofenon a ω -brom-p-nitroacetofenon v poměru 5 až 10 % : 30 až 35 % : 45 až 55 %, v celkové koncentraci 0,58 až 0,85 g/l ml, s výhodou 0,80 g/l ml, a vodnou fází tvoří voda anebo kyselina bromovodíková v koncentraci 35 až 55 % a vodný roztok oxidačního činidla a koncentrovaná kyselina sírová jako katalyzátor.

Jako organické fáze lze s výhodou používat chlorbenzenového matečného louhu po izolaci vykrytalovaného ω -brom-p-nitroacetofenonu z předchozí šarže.

Při způsobu podle vynálezu, který je výsledkem optimalizace výtěžnosti ω -brom-p-nitroacetofenonu při použití bromovodíku jako bromovacího činidla v provozních podmínkách, se vychází z nového, dosu nepub-

2

likovaného poznatku, že při dodržení určitých přesných procentuálních poměrů mezi základní surovinou, tj. p-nitroacetofenonem a vzniklými produkty bromace, tj. ω -brom-p-nitroacetofenonem a ω , ω -dibrom-p-nitroacetofenonem, lze při určitém nasycení nepolárního rozpouštědla, s výhodou chlorbenzenem, dosáhnout výtěžků až 97 až 98 % teorie. Podrobným sledováním v sérii pokusů bylo jednoznačně dokázáno, že pouze přesný procentuální poměr mezi jmenovanými složkami zajišťuje reprodukovatelnou bromaci pomocí bromovodíku za vzniku 98 % ω -brom-p-nitroacetofenonu, který svou kvalitou zcela vyhovuje pro další stupně syntézy D-chloramfenikolu.

Za uvedených podmínek vytváří chlorbenzen a ostatní látky speciální rozpouštědlo pro bromaci a pro krystalizaci, které poskytuje maximální výtěžek ω -brom-p-nitroacetofenonu. Pokud se pracuje s určitým přebytkem bromovodíku, nejlépe 10 %, vzniká vedle ω -bromderivátu i určité množství ω , ω -dibromderivátu, což je výhodnější, než když zůstane větší množství nezreagovaného p-nitroacetofenonu, který je málo rozpustný, při izolaci se vylučuje současně s monobromderivátem a nedá se z produktu oddělit.

Způsob podle vynálezu představuje vedle nesporného technického pokroku i značné ekonomické zvýhodnění celé syntézy D-chloramfenikolu, a to použitím levnější kyseliny bromovodíkové místo elementárního bromu, respektive množství použití pouze polovičního množství bromu (vytvořený bromovodík se okamžitě zužitkuje k bromaci). Současně umožňuje tento způsob bezpečnější manipulace při bromaci a podstatné zlepšení ovzduší v provozních prostorech, protože odpadá absorpce bromovodíku, vznikajícího při bromaci elementárním bromem.

Vynález je dále objasněn příklady provedení.

Příklad 1

Do 500 ml sulfonační baňky opatřené míchadlem, teploměrem a dvěma kapacitmi nálevkami se dá 100 g (0,61 mol) p-nitroacetofenonu, 260 ml chlorbenzenem (obsahujícího produkty bromace v celkové koncentraci 0,589 g/ml), 65 ml 54 % kyseliny bromovodíkové (10 % přebytek) a 10 ml 96 % kyseliny sírové a za míchání se k této směsi přikape roztok chlorečnanu sodného (22 g ve 100 ml vody), přičemž se baňka ochladí tak, aby byla teplota reakční směsi po přidání 50 ml roztoku chlorečnanu sodného nejvýše 45 °C. Poté se chlazení přeruší a teplota reakční směsi se nechá samovolně vystoupit na 65 °C. Během přidávání zbývajících roztoku chlorečnanu sodného se sou-

časně přidá dalších 10 ml 96 % kyseliny sírové. V míchání reakční směsi se pokračuje ještě 10 až 15 minut, kdy reakce proběhne do konce (průběh bromace se sleduje chromatografií na tenké vrstvě). Potom se k reakční směsi přilije 50 až 100 ml vody 60 °C teplé a za míchání se nechá zvolna krystalovat. Když teplota klesne na 10 až 15 °C, vykrystalovaný produkt se odsaje, promyje chlorbenzenem a vodou a vysuší. Výtěžek je 143,5 g (97 % teorie) ω -brom-p-nitroacetofenonu, který obsahuje nejvýše 2 % p-nitroacetofenonu a ω,ω -dibrom-p-nitroacetofenonu. Koncentrace bromačních produktů v matečném louhu je 0,64 g/ml. Jde o směs 5 až 10 % p-nitroacetofenonu, 35 až 40 % ω,ω -dibrom-p-nitroacetofenonu a 45 až 55 % ω -brom-p-nitroacetofenonu.

Příklad 2

Směs 100 g p-nitroacetofenonu, 250 ml chlorbenzenu (s obsahem 0,700 g/ml bromačních produktů), 65 ml 54 % kyseliny bromovodíkové, 10 ml 96 % kyseliny sírové se míchá a za chlazení na teplotu nejvýše 50 °C se přikapává 65 ml 35 % peroxidu vodíku. Po přidání asi 60 % uvedeného množství se přestane chladit, přidá se dalších 8 ml 96 % kyseliny sírové a přikape zbývající množství peroxidu vodíku. Teplota reakční směsi vystoupí samovolně na 65 až 70 °C. V míchání se pokračuje ještě asi 10 až 20 minut a po chromatografické kontrole průběhu bromace se izoluje ω -brom-p-nitroacetofenon jako v příkladu 1. Výtěžek je 139 g (94 % teorie). Koncentrace bromačních produktů v matečném louhu je 0,734 g/ml.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy ω -brom-p-nitroacetofenonu bromací p-nitroacetofenonu elementárním bromem nebo bromem uvolněným v reakční směsi oxidací z kyseliny bromovodíkové, v prostředí netečného organického rozpouštědla, vyznačující se tím, že se bromace provádí při teplotě 45 až 70 °C, v heterogenním systému, tvořeném organickou a vodnou fází, přičemž organickou fází tvoří chlorbenzen, obsahující p-nitroacetofenon, ω,ω -dibrom-p-nitroacetofenon a ω -brom-p-nitroacetofenon v poměru 5 až 10 % :

Příklad 3

Ke směsi 100 g p-nitroacetofenonu, 250 ml chlorbenzenu (s obsahem 0,734 g/ml bromačních produktů), 30 ml vody, 10 ml 96 % kyseliny sírové a 15 ml 35 % peroxidu vodíku se bez míchání přidá malé množství bromu z celkového množství 17 ml (0,33 mol). Jakmile reakce začne probíhat, spustí se míchání a přikape se zbývající množství bromu současně s 10 ml 35 % peroxidu vodíku. Teplota reakční směsi se udržuje chlazením na 45 až 50 °C. Po přidání veškerého bromu se přidá dalších 10 ml 35 % peroxidu vodíku a 5 ml 96 % kyseliny sírové a vypne se chlazení. Teplota reakční směsi samovolně vystoupí na 65 až 70 °C. Další postup je jako v příkladu 1. Výtěžek 137 g (93 % teorie). Koncentrace bromačních produktů v matečném louhu je 0,796 g/ml.

Příklad 4

Ke směsi 100 g p-nitroacetofenonu, 240 ml chlorbenzenu (s obsahem 0,796 g/ml bromačních produktů), 40 ml 55 % kyseliny bromovodíkové a 10 ml 96 % kyseliny sírové se za míchání přikapává roztok bromičnanu sodného (32 g ve 100 ml vody) a chladí se tak, aby po přidání 45 ml roztoku bromičnanu byla teplota reakční směsi nejvýše 45 °C. Potom se chlazení přeruší, přidá se dalších 5 ml 96 % kyseliny sírové a teplota reakční směsi se nechá samovolně vystoupit na 65 až 70 °C. Další postup jako v příkladu 1. Výtěžek 147 g (100 % teorie).

30 až 35 % : 45 až 55 %, v celkové koncentraci 0,58 až 0,85 g/l ml, s výhodou 0,80 g/l ml, a vodnou fází tvoří voda anebo kyselina bromovodíková v koncentraci 35 až 55 % a vodný roztok oxidačního činidla a kontrovaná kyselina sírová jako katalyzátor.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organické fáze používá chlorbenzenového matečného louhu po izolaci vykrystalovaného ω -brom-p-nitroacetofenonu z předchozí šarže.