ČESKOSLOVENSKÁ SOCIALISTICKÁ REPUBLIKA
19

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

211 801
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 08 10 68
(21) PV 6940-68

(40) Nebylo zveřejněno

(54) Vydáno 31 10 83

(51) Int. Cl.[3]
C 07 C 79/36
(C 07 C 79/36, 49/80)
C 07 C 103/40

(75)
Autor vynálezu NEDBAL Jindřich, Šestajovice,
HEŘT Miroslav, Uhříněves a
DVOŘÁK Jaroslav, Ing., Praha

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

Vynález se týká způsobu přípravy ω-brom-p-nitroacetofenonu bromací p-nitroacetofenonu v prostředí netečných rozpouštědel typu aromatických uhlovodíků, jehož podstata spočívá v tom, že se po ukončení bromace reakční směs zředí stejným objemem vody, zahřeje na 50 až 60 °C, ochladí na 10 až 20 °C a vyloučený produkt se izoluje. Matečný louh se po odvodnění a doplnění čistým rozpouštědlem na původní objem používá jako prostředí pro další bromaci.

(54) Způsob přípravy ω-brom-p-nitroaceto-fenonu

1

Vynález se týká způsobu přípravy ω-brom-p-nitroacetofenonu, důležitého meziproduktu syntézy antibiotika chloramfenikolu. Tento bromketon se obvykle připravuje bromací p-nitroacetofenonu jedním ekvivalentem bromu v prostředí netečného organického rozpouštědla (benzenu, toluenu, trichlorethylenu apod.) za teploty místnosti.

Bromace neprobíhá ovšem jednoznačně. Ke konci reakce dochází k vytvoření rovnovážného stavu, při kterém je v reakční směsi obsažen vedle hlavního produktu, tj. ω-brom-p-nitroacetofenonu, v malém množství nezreagovaný p-nitroacetofenon a dále výše bromovaný produkt, tj. ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenon, i stopy ω, ω, ω-tribrom-p-nitroacetofenonu.

Při zpracování reakční směsi lze postupovat dvojím způsobem:

1. Žádaný ω-brom-p-nitroacetofenon se nechá z reakční směsi vykrystalovat a odsaje se. Odpadají matečné louhy, obsahující vedlejší produkty, což představuje nezužitkovaný odpad;

2. Po ukončení bromace se reakční směs zředí stejným rozpouštědlem (benzen, toluen), vypere vodou do neutrální reakce a vysuší, načež se v roztoku přítomný ω-brom-p-nitroacetofenon nechá reagovat s hexamethylentetraminem na tzv. urotropinovou sůl (p-nitroacetofenon a ω, ω-dibrom-p-acetofenon s hexamethylentetraminen nereagují). Uvedená sůl se opět v reakčním roztoku rozkládá směsí methanolu a kyseliny chlorovodíkové, přičemž hydrochlorid ω-amino-p-nitroacetofenonu, vzniklý rozkladem urotropinové soli, přejde do spodní vodné vrstvy. V horní vrstvě zůstává nezreagovaný výchozí p-nitroacetofenon a ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenon. Zpracováním benzenového nebo toluenového roztoku se regeneruje malý podíl p-nitroacetofenonu, dibromketon se předem rozloží protřepáním s 10% vodným roztokem hydroxidu sodného.

Při uvedených podmínkách vznikají tedy ztráty, které ve výrobním měřítku nejsou zanedbatelné. Byly proto studovány možnosti buď jak ztrátám předejít, nebo jak vedlejší produkty ekonomiky zhodnotit. Jedna z možností spočívá v tom, že se roztok p-nitroacetofenonu a ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenonu v organickém rozpouštědle nasytí bromovodíkem do koncentrace nejméně 3 %, načež během 4 až 6 hodin dojde při 20 až 25 °C k vzájemné reakci, při které vznikne asi 70 až 80 % ω-brom-p-nitroacetofenonu. Zbytek tvoří přibližně stejné podíly nezreagovaných výchozích látek. Tento způsob ovšem nelze prakticky využít.

Použije-li se však roztoku obou zmíněných látek při další bromaci p-nitroacetofenonu, kdy v reakčním prostředí se vytváří značně vysoká koncentrace bromovodíku, zůstává

2

jejich obsah v reakční směsi po ukončení bromace konstantní. Na tomto poznatku je založen způsob přípravy ω-brom-p-nitroacetofenonu bromací p-nitroacetofenonu jedním ekvivalentem bromu v prostředí netečných organických rozpouštědel, zejména benzenu a jeho homologů, při teplotě místnosti, podle tohoto vynálezu.

Podstata tohoto způsobu spočívá v tom, že se po ukončení bromace reakční směs zředí stejným objemem vody, zahřeje na teplotu 50 až 60 °C, ochladí na teplotu 10 až 20 °C, vyloučený produkt se izoluje, načež se organická vrstva, obsahující nezreagovaný p-nitroacetofenon a ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenon, odvodní a po doplnění čistým rozpouštědlem na žádaný objem používá jako prostředí pro další bromaci.

Při popsaném způsobu se získává velmi čistý ω-brom-p-nitroacetofenon o teplotě tání 95 až 98 °C. Zředěním reakční směsi vodou se sníží i množství přítomného bromovodíku, takže při zvýšení teploty nedochází ke vzniku výše bromovaných látek a reakce se tím definitivně ukončí. Po odsátí krystalického produktu zůstávají v organické vrstvě všechny vedlejší látky, tj. nezreagovaný p-nitroacetofenon, ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenon a částečně rozpuštěný monobromketon. Tato vrstva po odvodnění a doplnění čistým rozpouštědlem na potřebný objem slouží jako prostředí pro bromaci dalšího p-nitroacetofenonu. Jak bylo potvrzeno analytickou kontrolou, zůstává i při několikerém použití matečného louhu množství vedlejších látek konstantní a nezvyšuje se. Pokud by při provozní kontrole (chromatografii na tenké vrstvě) byla zjištěna nerovnováha vedlejších produktů (obvykle v důsledku chybných navážek surovin), lze tomu předejít úpravou navážek bromu (v rozmezí ± 3 % na každý obrat).

Způsobem podle vynálezu lze jednoduchými prostředky podstatně lépe zhodnotit výchozí p-nitroacetofenon a tím zvýšit i výtěžek ω-brom-p-nitroacetofenonu průměrně o 5 %, což při velké výrobě znamená značný efekt. Možnost získání čistého ω-brom-p-nitroacetofenonu má příznivý vliv i na výtěžky a kvalitu dalších meziproduktů, čímž se zlepšují i podmínky pro celou syntézu chloramfenikolu.

Příklad 1

Dosavadní způsob

100 g p-nirotacetofenonu (0,61 mol) a 0,01 g amorfní síry se suspenduje ve 200 ml toluenu a bromuje se za teploty místnosti 97 g bromu (0,61 mol). Reakce probíhá asi 20 minut. Po dalších 30 minutách míchání se reakční směs zředí 1000 ml toluenu a po zhomogenizování se promyje vodou do neu-

trální reakce. Toluenový roztok ω-brom-p-nitroacetofenonu se promyje vodou do neutrální reakce, vysuší bezvodým síranem sodným a analyzuje. Na misce se odpaří 5 ml toluenového roztoku, zvážením a přepočtením na původní objem se zjistí celkový obsah látek (odparek A). K původnímu roztoku se přidá 78 g hexamethylentetraminu (0,56 mol) a připraví se tzv. urotropinová sůl. Při této reakci zreaguje pouze ω-brom-p-nitroacetofenon, kdežto ostatní látky (tj. nezreagovaný p-nitroacetofenon a ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenon) zůstávají v roztoku. Rozkladem hexamethylentetraminové soli směsí 400 ml methanolu a 250 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se připraví hydrochlorid ω-amino-p-nitroaminoacetofenonu, který zůstane ve spodní vrstvě. Horní toluenová vrstva obsahuje obě nezreagované látky. Jejich obsah se stanoví opět odpařením 5 ml toluenového roztoku a přepočtením na původní objem (odparek B). Po rozložení, ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenonu dvojím protřepáním toluenového roztoku vždy po 200 ml 10% vodného roztoku hydroxidu sodného se opětným odpařením 5 ml vzorku stanoví odparek C, což je množství nezreagovaného výchozího p-nitroacetofenonu. Odparky se ještě překontrolují chromatografií na tenké vrstvě. Z hmotnostních rozdílů odparku se zjistí obsah jednotlivých látek:

A — (B + C) = čistý ω-brom-p-nitroacetofenon

B — C = ω,ω-dibrom-p-nitroacetofenon

C = p-nitroacetofenon

Takto provedeným zhodnocením byl vypočítán výtěžek ω-brom-p-nitroacetofenonu 125 g, tj. 84,5 %.

Příklad 2

Způsob podle vynálezu

110 g p-nitroacetofenonu (0,67 mol) se suspenduje ve 200 ml benzenu a bromuje za teploty místnosti 104,7 g (0,67 mol) bromu. Asi 20 mint po ukončení bromace se k reakční směsi za míchání přidá 200 ml vody, zahřeje se na 55 °C do rozpuštění pevné látky a zvolna se během 2 hodin ochladí na teplotu 20 °C. Vykrystalovaný ω-brom-p-nitroacetofenon se odsaje a vysuší. Výtěžek je 140 až 150 g, tj. 86 až 92 %, látky s teplotou tání 95 až 98 °C. Podle chromatografie obsahuje tento produkt pouze 1 až 2 % vedlejších látek.

Příklad 3

Matečné louhy po izolaci čistého produktu podle příkladu 2 se použijí jako prostředí pro další bromaci po vysušení a doplnění čistým benzenem na objem 200 ml. Postupem jako podle příkladu 2 se potom bromuje 100 g p-nitroacetofenonu (0,61 mol) působením 97 g bromu (0,61 mol). Stejným zpracováním reakční směsi se získá ω-brom-p-nitroacetofenon ve výtěžku 135 až 145 g, tj. 91 až 98 %, teplota tání 95 až 98 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy ω-brom-p-nitroacetofenonu bromací p-nitroacetofenonu jedním ekvivalentem bromu v prostředí netečných organických rozpouštědel, zejména benzenu a jeho homologů, při teplotě místnosti, vyznačující se tím, že se po ukončení bromace reakční směs zředí stejným objemem vody, zahřeje na teplotu 50 až 60 °C, ochladí na teplotu 10 až 20 °C, vyloučený produkt se izoluje, načež se organická vrstva, obsahující nezreagovaný p-nitroacetofenon a ω, ω-dibrom-p-nitroacetofenon odvodní a po doplnění čistým rozpouštědlem na žádaný objem používá jako prostředí pro další bromaci.