

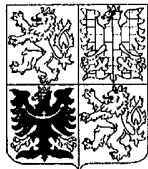
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 310

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.07.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.07.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19732693**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/EP98/04485**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/06339**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:
C 07 C 17/14
C 07 B 39/00

(71) Přihlašovatel:
BASF AKTIENGESELLSCHAFT,
Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:
Wingert Horst, Mannheim, DE;
Götz Norbert, Worms, DE;
Keil Michael, Freinsheim, DE;
Müller Bernd, Frankenthal, DE;

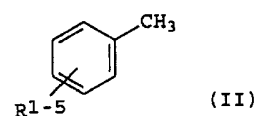
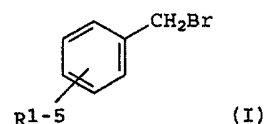
(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy substituovaných benzylbromidů

(57) Anotace:

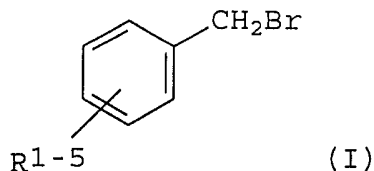
Způsob přípravy substituovaných benzylbromidů vzorce I, kde alespoň jeden ze substituentů R¹⁻⁵ je skupina přitahující elektrony, jako je atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupina nebo nitroskupina a ostatní substituenty R¹⁻⁵ jsou atom vodíku nebo methylová skupina, bromací substituovaných toluenů vzorce II bromáčním činidlem při teplotě 20 až 95 °C v přítomnosti oxidačního činidla a azo karbonitrilu nebo esteru azo karboxylové kyseliny.



Způsob přípravy substituovaných benzylbromidů

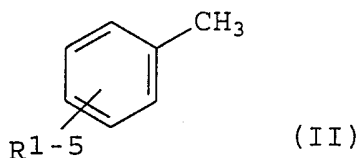
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy substituovaných benzylbromidů obecného vzorce I



kde alespoň jeden ze substituentů R^{1-5} je skupina přitahující elektrony, jako je atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupina nebo nitroskupina a ostatní substituenty R^{1-5} jsou atom vodíku nebo methylová skupina,

pomocí bromace substituovaných toluenů obecného vzorce II



pomocí bromačního činidla při teplotě 20 až 95 °C.

Dosavadní stav techniky

Bromace alkyларomatických sloučenin na postranním řetězci je známá již dlouhou dobu (Houben-Weyl, díl 5/4, strany 331 a dále, (1960)).

V tomto přehledu je uvedeno, že substituenty přitahující elektrony, jako jsou atomy halogenu nebo nitroskupina, ztěžují tuto reakci. Sloučeniny, které mohou být substituovány pouze velmi obtížně, zejména nitrotolueny, lze obvykle přimět k reakci pouze při teplotách nad 100 °C a za tlaku, což

způsobuje značné bezpečnostní problémy, protože sloučeniny mají nízkou tepelnou stabilitu.

Nedávno byl v literatuře (EP-A 336 567) popsán zvláště obtížný způsob přípravy o-nitrobenzylbromidu pomocí bromace o-nitrotoluenu bromovodíkem v přítomnosti peroxidu vodíku, za ozařování světlem, který umožňoval dosáhnout selektivity více než 90 %. Bylo zjištěno, že tento způsob má následující nevýhody:

Volné radikály bromu, které je nutné získat, se generují pomocí ozáření světlem a mohou při kontinuálním způsobu vést k potažení lampy a tak způsobit nežádoucí efekt.

Dosažení optimálních podmínek závisí na udržení úzkého teplotního rozmezí 60 až 70 °C. Dobré selektivity se dosáhne pouze při relativně nízké konverzi.

Pro optimální průběh reakce se může molární poměr peroxid vodíku/substrát a molární poměr peroxid vodíku/bromovodík pohybovat pouze v relativně úzkém rozmezí.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, že benzylbromidy substituované skupinami přitahujícími elektrony, lze získat s velmi dobrou selektivitou, když se bromace provádí v přítomnosti azokarbonitrilu nebo esteru azokarboxylové kyseliny a v přítomnosti oxidačního činidla.

Je překvapivé, že je možné generovat volné radikály bromu za použití organických iniciátorů dokonce v přítomnosti silných oxidačních činidel. Estery azokarboxylových kyselin a azokarbonitrily jsou zvláště stabilní v přítomnosti jmenovaných oxidačních činidel a jsou proto předurčené pro použití jako iniciátory v novém způsobu. Nový způsob má mnoho průmyslových

a ekonomických výhod, které jsou krátce uvedeny níže a jsou vysvětleny podrobněji dále:

1. Vynechání komplikovaného zařízení potřebného pro ozařování
2. Možnost použití širokého spektra bromačních a oxidačních činidel
3. Širší rozmezí využitelných teplot a rozšíření tohoto rozmezí směrem k nižším teplotám
4. Postup přidávání jednotlivých reaktantů se může měnit. Bromační činidlo se dávkuje do reakční směsi substrátu, který se má bromovat a oxidačního činidla. Koncentrace korozivního bromačního činidla, zejména bromovodíku, v reakční nádobě se tímto způsobem může udržovat na velmi nízké úrovni

Rozpouštědly, vhodnými pro nový způsob, jsou rozpouštědla, která jsou inertní během bromace, například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, terc.butylbenzen a terc.amylbenzen, halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform a chlorbenzen, 1,2-dichlorethan, tetrachlormethan, dichlorbenzen nebo trichlorbenzen. Je také možné použít směsi těchto rozpouštědel.

Halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, tetrachlormethan, ortho- nebo para-dichlorbenzen, 1,2,4-trichlorbenzen a zejména chlorbenzen, jsou zvláště výhodná.

Ortho-nitrotolueny vzorce II, používané při novém způsobu, se mohou většinou koupit nebo snadno získat podle způsobů popsaných v literatuře (například Organikum, Barth Verlagsgesellschaft (1993) 320 a dále).

Narozdíl od toho, co je uvedeno v EP-A 336 567, je způsob podle předkládaného vynálezu velmi flexibilní. Je možné použít bromační činidla, jako je elementární brom nebo soli bromu, jako je mimo jiné bromid sodný a bromovodík, s výhodou ve formě jeho vodného roztoku, kyseliny bromovodíkové. Zvláště výhodné jsou průmyslové azeotropické směsi obsahující kyselinu bromovodíkovou.

Příklady oxidačních činidel vhodných pro oxidaci bromovodíku nebo bromidových iontů jsou peroxokyseliny, peroxidy, chlornan (chlorový bělicí roztok), chlor, bromičnan sodný a peroxodisíran sodný a zvláště vhodný je peroxid vodíku.

Ve výhodném provedení nového způsobu se používají taková množství oxidačních činidel, aby se bromovodík vznikající v průběhu reakce také znovu oxidoval. S výhodou se použije 1,5 až 2,0 ekvivalentu oxidačního činidla na ekvivalent bromidu. Pokud se na druhou stranu použije jako zdroj bromu elementární brom, postačuje přidat 0,5 až 1,0 ekvivalentu (vzhledem k bromu) oxidačního činidla. Při tomto způsobu je možné použít téměř polovinu množství bromačního činidla.

Bromační činidlo se obvykle použije v molárním poměru 0,7 až 1,3, s výhodou 0,9 až 1,0, vzhledem k o-nitrotoluenu II.

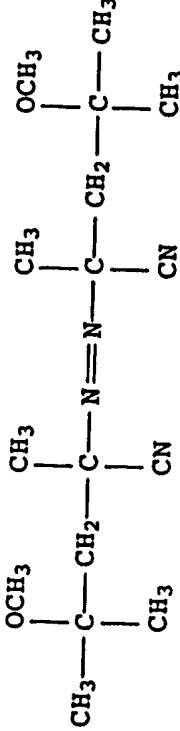
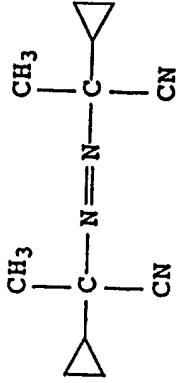
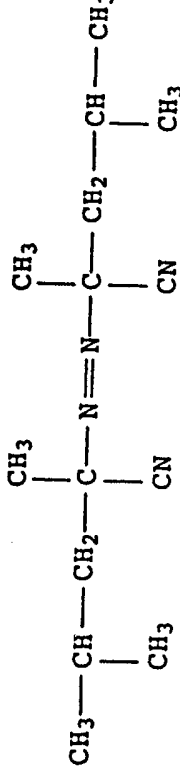
Zvláštní výhodou nového způsobu je, že se jako iniciátory používají azosloučeniny, jako jsou estery azokarboxylových kyselin a azokarbonitrily, a tak se může vynechat ozáření světlem. Tyto iniciátory se mohou snadno rozpustit v prekurzoru nebo v rozpouštědle a podle toho mohou být přítomny od počátku nebo se mohou dávkovat. Zvláště výhodou azosloučeninou je azoisobutyronitril (AIBN).

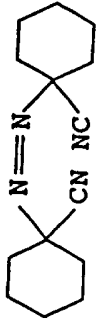
Iniciátory se obvykle přidávají do reakční směsi při koncentraci 0,1 až 20 molárních %, vzhledem ke koncentraci bromu

nebo bromidového iontu (v závislosti na výchozí látce) a s výhodou při koncentraci 1 až 10 % molárních.

Bromace se provádí při teplotě 20 až 100 °C, s výhodou 20 až 80 °C. Optimální reakční teplota závisí za prvé na tepelné stabilitě o-nitrotoluenu II a produktu III, který z něj vznikne, a za druhé na teplotě rozkladu iniciátoru. V následující tabulce jsou shrnuty různé iniciátory včetně jejich struktury a teploty při poločasu rozkladu 10 hodin. Reakce se s výhodou provádí při teplotě, která je lehce nad nebo pod teplotou iniciátoru při poločasu rozkladu 10 hodin (± 10 °C). Práce při teplotě pod teplotou při poločase rozkladu 10 hodin vede k ušetření iniciátoru a vyšší selektivitě. Tyto výsledky jsou však na úkor delšího reakčního času. Pomocí výběru vhodného iniciátoru je tedy možné měnit reakční teplotu v širokém rozmezí a upravovat ji v závislosti na příslušných optimálních podmínkách.

Tabulka

Ozna- čení	Název	Struktura	teplota při po- ložce rozpadu 10 hodin
A	2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4- dimethylvaleronitril)		30 °C
B	2,2'-Azobis(2-cyklopropyl- propionitril)		42 °C
C	2,2'-Azobis(2,4- dimethylvaleronitril)		51 °C

Označení	Název	Struktura	teplota při po- ložce rozpadu 10 hodin
D	2,2'-Azobis(2-methyl- propionitril)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{N} = \text{N} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CN} \qquad \qquad \qquad \text{CN} \end{array} $	65 °C
E	Dimethyl-2',2'-azobis(2- methylpropionát)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{N} = \text{N} - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{COOCH}_3 \qquad \text{COOCH}_3 \end{array} $	66 °C
F	2,2'-Azobis(2-methyl- butyronitril)	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \qquad \qquad \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{N} = \text{N} - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CN} \qquad \qquad \qquad \text{CN} \end{array} $	67 °C
G	1,1'-Azobis(cyklohexan-1- karbonitril)		88 °C

Jak je z tabulky zřejmé, pomocí nového způsobu je možné připravit citlivé sloučeniny, které se snadno rozkládají, při mírných teplotách v rozmezí 20 až 50 °C, přičemž je nutné počítat s delšími reakčními časy, ale je možné snížit bezpečnostní rizika exotermního rozkladu. Je překvapivé, že výsledky získané s organickými peroxidy jako iniciátory jsou špatné, zatímco dobrých výsledků bylo dosaženo pomocí nového způsobu za použití azosloučenin v přítomnosti oxidačních činidel. V některých případech může být výhodné přidat minerální kyselinu, zejména kyselinu sírovou.

Bromace se s výhodou provádí ve dvoufázovém systému. Dvoufázový systém obvykle obsahuje roztok soli bromu ve vodě nebo s výhodou bromovodíkovou kyselinu společně s rozpouštědlem, pokud je to vhodné, iniciátor nebo část množství iniciátoru. Směs se zahřeje na reakční teplotu a potom se dává derivát toluenu II, v přítomnosti nebo nepřítomnosti iniciátorů, kontinuálně nebo po částech, během půl hodiny až do několika hodin. Dávkování oxidačního činidla obvykle probíhá paralelně s dávkováním sloučeniny II tak, že v reakční směsi není přítomen žádný přebytek bromu. Je také možné smísit substrát II s bromačním činidlem a iniciátorem a kontrolovat průběh reakce pomocí dávkování oxidačního činidla.

Když se jako zdroj bromu použije brom, postup je obvykle podobný, jako je popsáno výše, ale brom se dává do směsi vody a rozpouštědla, s iniciátorem nebo bez něj. Při tomto postupu může být přítomen substrát II od počátku nebo se může dávkovat.

Pokud se použijí stabilní oxidační činidla, mohou se smísit se substrátem II, a průběh reakce se může kontrolovat přidáváním bromové složky. Pokud se použije peroxid vodíku, je posledně jmenovaný postup možné provádět do teploty 50 °C.

Bromace se může provádět vsádkovým způsobem a s výhodou kontinuálně. Kontinuální způsob je výhodný v tom, že rozměry aparatury mohou být menší a tedy dochází k tomu, že se při zvýšené teplotě udržuje menší množství rozpouštědla obsahujícího substrát II. Protože jsou některé deriváty toluenu II tepelně nestabilní, je kontinuální způsob tedy výhodný ve smyslu bezpečnosti při provádění v průmyslovém měřítku.

Když je přidávání dokončeno, reakční směs se obvykle udržuje na příslušné reakční teplotě 0,5 až 3 hodiny. Tepelně stabilní benzylbromidy se zpravidla čistí pomocí destilace, zatímco tepelně nestabilní benzylbromidy se dále zpracovávají v roztoku získaném při novém způsobu.

Nový způsob je dále prezentován pomocí příkladů:

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava o-nitrobenzylbromidu

a) Roztok 6,6 g (1 % molární vzhledem ke kyselině bromovodíkové) azoisobutyronitrilu (AIBN) v 1350 g chlorbenzenu se smísí s 620 g (3,6 mol) 47% kyseliny bromovodíkové v 2,5litrové baňce s rychloběžným míchadlem (300 otáček za minutu) a míchací zarážkou. Obsah reaktoru se zahřeje na 75 °C. Po dosažení této teploty se přivedou vsádka I a II pomocí dvou dávkovacích čerpadel.

Vsádka I: roztok 26,2 g (4 % molární) AIBN v 548 g (4,0 mol) o-nitrotoluenu se kontinuálně přivádí 2 hodiny;

Vsádka II: 725 g (3,2 mol) 15% peroxidu vodíku se přivádí takovým způsobem, že v roztoku není přítomen žádný přebytek bromu. Přidávání probíhá 2,5 hodiny.

Po dokončení přidávání pokračuje míchání při 75 °C 2 hodiny a potom se vypne míchání a fáze se rozdělí při 75 °C. Získá se 2146,4 g organické fáze o následujícím složení (není zahrnuto rozpouštědlo):

60,4 % o-nitrobenzylbromidu

21,5 % o-nitrotoluenu

18,2 % o-nitrobenzalbromidu

Výtěžek o-nitrobenzylbromidu: 58,1 % vzhledem k o-nitrotoluenu.

b) 25 g chlorbenzenu, ve kterém je rozpuštěno 13,7 g o-nitrotoluenu a 0,72 g 2,2'-azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrilu) se při 27 °C v 250 ml míchané aparatuře smísí s 0,24 g koncentrované kyseliny sírové a 7,8 g 50% peroxidu vodíku. Za energického míchání se při teplotě 25 až 27 °C přikape během 8 hodin 19,7 g 47% kyseliny bromovodíkové, přičemž se přidávání kyseliny bromovodíkové zastaví, když se uvolňuje příliš mnoho bromu (hnědá barva) a míchání pokračuje při této reakční teplotě, dokud se směs neodbarví. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

72,7 % o-nitrotoluenu

23,9 % o-nitrobenzylbromidu

0,3 % o-nitrobenzalbromidu

c) 13,7 g (0,1 mol) o-nitrotoluenu, 25 g chlorbenzenu, 600 mg (2,7 mmol) V 65 (od společnosti Wako; 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitril), 300 mg kyseliny sírové a 16,4 g (0,15 mmol) 30% peroxidu vodíku se smísí při 45 °C. Během 75 minut se přikape 10 g 47% kyseliny bromovodíkové a směs se míchá při 45 °C dalších 75 minut. Přidá se dalších 5 g kyseliny bromovodíkové a směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Přidají se 3 g kyseliny bromovodíkové a, ve dvou dávkách, 5 g a potom dalších 10 g roztoku chlorbenzenu a V 65 (celkem 15 g chlorbenzenu + 0,86 g (3,9 mmol) V 65).

Kvalitativní analýza organické fáze pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie:

56,9 % o-nitrobenzylbromidu

38,4 % o-nitrotoluenu

4,7 % o-nitrobenzalbromidu

d) 13,7 g o-nitrotoluenu, 25 g chlorbenzenu, 0,58 g 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrilu), 0,24 g koncentrované kyseliny sírové a 19 g 47% kyseliny bromovodíkové se smísí v 250ml aparatuře s míchadlem a za energického míchání se během 13 hodin přikape 60 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku. Během této doby se v jednohodinových intervalech přidávají 1ml dávky roztoku obsahujícího 0,58 g 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrilu) v 10 g chlorbenzenu. Reakce se ukončí po 13 hodinách. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

43,9 % o-nitrotoluenu

44,2 % o-nitrobenzylbromidu

1,3 % o-nitrobenzalbromidu

e) 13,7 g o-nitrotoluenu, 35 g chlorbenzenu, 0,24 g koncentrované kyseliny sírové, 1,74 g 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrilu) a 8,8 g 30% vodného roztoku peroxidu vodíku se smísí při 45 °C v 250ml aparatuře s míchadlem a za energického míchání se během 24 hodin přikape 6,6 g bromu takovou rychlostí, aby se hnědý roztok odbarvoval. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

52,6 % o-nitrotoluenu

38,4 % o-nitrobenzylbromidu

0,9 % o-nitrobenzalbromidu

f) 13,7 g o-nitrotoluenu, 38,8 g chlorbenzenu, 0,24 g koncentrované kyseliny sírové a 19,8 g 47% kyseliny bromovodíkové se smísí při 62 °C v 250ml aparatuře s míchadlem, přidá se 2,15 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) a za energického

míchání se pomalu během 25 hodin přikape 40 g chlorového bělicího roztoku (12,5 % aktivního chloru). Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

37,4 % o-nitrotoluenu
44,4 % o-nitrobenzylbromidu
2,3 % o-nitrobenzalbromidu

g) 13,7 g o-nitrotoluenu, 38,8 g chlorbenzenu, 0,24 g koncentrované kyseliny sírové, 19,8 g 47% kyseliny bromovodíkové a 0,72 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) se smísí při 61 °C v 250 ml aparatuře s míchadlem. Při této teplotě se během 15 hodin přikape roztok 3,27 g bromičnanu sodného (NaBrO_3). Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

45,7 % o-nitrotoluenu
44,8 % o-nitrobenzylbromidu
1,6 % o-nitrobenzalbromidu

h) Postupuje se stejně, jako v příkladu g), ale při 62 až 63 °C a místo NaBrO_3 se jako oxidační činidlo použije roztok 17,5 g peroxodisíranu draselného v 50 ml vody. Směs se zpracuje po 20 hodinách. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

36,5 % o-nitrotoluenu
51,6 % o-nitrobenzylbromidu
2,7 % o-nitrobenzalbromidu

i) Roztok 137 g o-nitrotoluenu v 800 ml chlorbenzenu a roztok 103 g bromidu sodného, 6 g Na_2HPO_4 v 1 l vody se smísí s 2,5 g koncentrované kyseliny sírové a 20 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) při 65 °C. Dvoufázová směs se energicky míchá a zároveň se 2 hodiny probublává 64 g plynného chloru (Cl_2). Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

34 % o-nitrotoluenu

50 % o-nitrobenzylbromidu

4 % o-nitrobenzalbromidu

j) 13,7 g o-nitrotoluenu, 38,8 g chlorbenzenu, 0,24 g koncentrované kyseliny sírové a 19,8 g 47% kyseliny bromovodíkové se smísí při 62 °C v 250ml aparatuře s míchadlem, přidá se 2,32 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) a za energického míchání se přikape po malých dávkách během 25,5 hodiny 11,6 g peroxyoctové kyseliny (32%). Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

53,5 % o-nitrotoluenu

32,2 % o-nitrobenzylbromidu

0,5 % o-nitrobenzalbromidu

Příklad 2

Příprava 3-chlor-2-brombenzylbromidu

267,7 g 2-brom-3-chlortoluenu, 530 g chlorbenzenu, 2,5 g koncentrované kyseliny sírové, 257,9 g 47% kyseliny bromovodíkové a 14 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) se smísí při 63 °C v 2l aparatuře s míchadlem. Během 1 hodiny a 25 minut se přikape 332,3 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku a směs se potom míchá 30 minut při 63 °C. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

32,2 % 3-chlor-2-bromtoluenu

56,5 % 3-chlor-2-brombenzylbromidu

4,2 % 3-chlor-2-brombenzalbromidu

Tyto tři složky se mohou snadno rozdělit a čistit pomocí destilace.

Příklad 3

Příprava 3-methyl-2-brombenzylbromidu

104,5 g 2-brom-m-xylen(2,6-dimethylbrombenzenu), 200 g chlorbenzenu, 1 g koncentrované kyseliny sírové, 87,2 47% kyseliny bromovodíkové a 6 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) se smísí při 63 °C v 1l aparatuře s míchadlem. Během 30 minut se přikape 75 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku a směs se míchá při 64 °C 25 minut. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

40,7 % 2,6-dimethylbrombenzenu
45,8 % 3-methyl-2-brombenzylbromidu
0,6 % 3-methyl-2-brombenzalbromidu
3,0 g 2,6-bis(brommethyl)brombenzenu

Benzylbromidová složka se může opět odstranit a získat v čisté formě pomocí destilace.

Příklad 4

Příprava 4-chlor-2-fluorbenzylbromidu

361,5 g 4-chlor-2-fluortoluenu, 520 g chlorbenzenu, 6 g koncentrované kyseliny sírové, 467 g 47% kyseliny bromovodíkové a 2,7 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) se smísí při 70 °C v 4l aparatuře s míchadlem. Během 1,5 hodiny se současně přikape 620,5 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku a roztok 16,5 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) v 270 g chlorbenzenu. Směs se potom míchá při 70 °C 1 hodinu. Analýza organické fáze pomocí plynové chromatografie:

31,2 % 4-chlor-2-fluortoluenu
60,5 % 4-chlor-2-fluorbenzylbromidu
4,3 % 4-chlor-2-fluorbenzalbromidu

I v tomto případě je možné čištění pomocí frakční destilace.

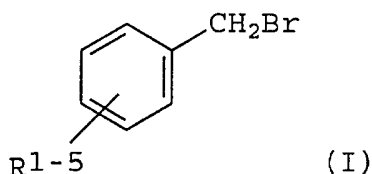
Příklad 5

Příprava methyl-2,4-dichlor-3-(brommethyl)benzoátu

94,6 g methyl-2,4-dichlor-3-methylbenzoátu, 315 g chlorbenzenu, 1 g koncentrované kyseliny sírové, 85,5 g 47 kyseliny bromovodíkové a 3,5 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu) se smísí při 63 °C v 1l aparatuře s míchadlem. Potom se při teplotě 63 až 68 °C během 35 minut přidá 73,5 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku. Směs se míchá při reakční teplotě 2 hodiny a potom se během 30 minut přikape dalších 73,5 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku, dalších 1,5 g 2,2'-azobis(2-methylpropionitrilu), směs se míchá při reakční teplotě 2 hodiny a 35 minut a nakonec se během 15 minut při teplotě 63 až 67 °C přikape 36,8 g 10% vodného roztoku peroxidu vodíku, směs se míchá při reakční teplotě 2 hodiny a ochladí se na teplotu místnosti a organická fáze se oddělí. Chlorbenzenový roztok obsahuje požadovaný produkt methyl-2,4-dichlor-3-brommethylbenzoát o čistotě 96,1 % (podle HPLC analýzy, rozpouštědlo se nebere v úvahu).

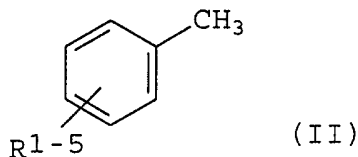
P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Způsobu přípravy substituovaných benzylbromidů obecného vzorce I



kde alespoň jeden ze substituentů R^{1-5} je skupina přitahující elektrony, jako je atom fluoru, atom chloru, atom bromu, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, kyanoskupina nebo nitroskupina a ostatní substituenty R^{1-5} jsou atom vodíku nebo methylová skupina,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje bromaci substituovaných toluenů obecného vzorce II



bromačným činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří brom, soli bromu a bromovodík, popřípadě ve formě vodného roztoku, při teplotě 20 až 95 °C, kdy se bromace provádí v přítomnosti azokarbonitrilu nebo esteru azokarboxylové kyseliny a v přítomnosti oxidačního činidla.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se v případě elementárního bromu jako bromačného činidla použije 0,5 až 1 ekvivalent oxidačního činidla a v případě bromidů nebo bromovodíku se použijí 1,5 až 2 ekvivalenty oxidačního činidla.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako oxidační činidlo použije peroxid vodíku,

peroctová kyselina, chlor, chlornan sodný (chlorový bělicí roztok), bromičnan sodný nebo peroxodisíran draselný.

4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako oxidační činidlo použije peroxid vodíku a je přítomen od počátku společně se substrátem, který se má bromovat, při teplotě do 50 °C.
5. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se bromace provádí ve dvoufázovém systému.
6. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se bromace provádí kontinuálně.