

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2016

П. В. Казаков, С. В. Гореленко, О. Т. Морозова, И. Д. Деревягина,
О. И. Лукашов, Н. С. Мирзабекова

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ БРОМИРОВАНИЕ *o*-КСИЛОЛА

Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии, Москва, Россия; e-mail: dir@gosniiohkt.ru

Изучено окислительное бромирование *o*-ксилола жидким бромом или бромистоводородной кислотой в водной среде в присутствии бромата щелочного металла, используемого в качестве окислителя. Предлагаемый метод позволяет сократить количество отходов при сохранении высокого выхода бром-*o*-ксилола, применяемого в синтезе витамина В₂.

Ключевые слова: бром; ксилол; окислительное бромирование; бромат щелочного металла.

Бромированные ароматические соединения являются промежуточными продуктами для синтеза фармацевтических препаратов [1 – 3]. Полупродуктом в синтезе витамина В₂ является 3,4-диметиламинобензол (*o*-ксилидин), который, в свою очередь, получают из 4-бром-*o*-ксилола [4]

Классическое (прямое) бромирование *o*-ксилола (I) жидким бромом в присутствии каталитических количеств железа и йода хорошо известно [5, 6]. Выход основного продукта монобромирования I достигает 89 – 93 %. По данным [7] монобром-*o*-ксилол образуется в виде смеси изомеров 3- и 4-бром-*o*-ксилола в соотношении 25 и 75 %.

Прямое бромирование ароматических соединений страдает от расточительно используемого брома, одна половина которого превращается в бромистый водород. В крупномасштабных операциях это является экономической и экологической проблемой: для улавливания выделяющегося в результате реакции бромистого водорода необходим дополнительный технологический узел, отходы бромистоводородной кислоты (абгазной) должны быть переработаны для возврата дорогостоящего брома. Для исключения узла улавливания бромистого водорода предложено проводить бромирование I в присутствии воды [8].

Для введения брома в ароматическое кольцо широко используется окислительное бромирование, позволяющее более полно использовать дорогостоящий бром. В качестве окислителей предложены азотная кислота, перекись водорода, хлор, озон. Так, для окислительного бромирования I были использованы Н₂О₂ [9, 10], NaClO [11].

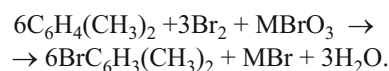
В настоящей работе рассмотрено применение бромата щелочного металла в качестве окислителя при получении монобром-*o*-ксилола.

Применение броматов щелочных металлов при синтезе бромаренов известно, однако во всех приведен-

ных в литературе примерах бромат используется не в качестве окислителя, а в качестве донора брома. Так, для введения брома в дезактивированное бензольное кольцо широко используется бромат натрия или калия в присутствии большого избытка серной кислоты [12]. Реакцию проводят в достаточно жестких условиях: повышенная температура и высокая кислотность среды (содержание серной кислоты в реакционной массе не менее 40 %), все это приводит к тому, что часть исходного арена расщепляется [13]. Японскими учеными для бромирования алкиларенов была предложена система NaBrO₃/NaHSO₃, однако помимо бромирования кольца протекает бромирование боковой цепи, в случае I доля α-бром-*o*-ксилола превышает 11 % [14]. Для введения брома в ароматическое кольцо индийскими учеными использована бромид-броматная смесь в присутствии избытка сильной минеральной кислоты [15]. Анализ приведенных литературных данных показал, что при использовании всех предлагаемых выше способов введения брома в ароматическое кольцо требуется значительный избыток бромирующих реагентов, кроме того, образуется значительное количество водных отходов, содержащих сложные смеси неорганических соединений.

Нами на примере получения монобром-*o*-ксилола изучено окислительное бромирование жидким бромом или бромистоводородной кислотой в присутствии бромата щелочного металла, используемого в качестве окислителя.

Бромирование I с использованием системы жидкий бром – бромат щелочного металла протекает в соответствии со следующим уравнением:



M = Na или K.

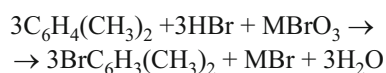
Реакцию проводят, добавляя жидкий бром к водной смеси **I** и бромата щелочного металла. После завершения реакции органический слой отделяют, целевой продукт выделяют дистилляцией. Исследование строения полученного продукта методом ГЖХ МС показало, что окислительное бромирование **I** броматом щелочного металла проходит аналогично известному процессу бромирования элементарным бромом с образованием 2 изомеров, содержащих бром в положениях 3 и 4 бензольного кольца в соотношении 20:80 (%).

С целью изучения оптимальных условий реакции окислительного бромирования нами было исследовано образование побочных продуктов в зависимости от соотношения реагентов и температуры. Установлено, что при бромировании **I** при 25–30 °С стехиометрическим количеством брома образуется 1,5–2 % дибромксилола (**II**), при использовании количества брома 90 % от стехеометрического – 0,5–1,0 %, а применение 5 % избытка от стехиометрии приводит к образованию **II** в количестве около 6 %. Повышение температуры способствует некоторому увеличению доли продукта дибромирования. Так, при 50 °С и стехиометрическом количестве брома образуется 3,0–3,5 % **II**. На образование побочного продукта – α -бромксилола (**III**) соотношение используемых реагентов не оказывает существенного влияния. Однако количество сильно зависит от температуры. Так, при проведении синтеза при температуре до 20 °С бромирование метильной группы практически отсутствует, при 40 °С образуется 1,5–2 % **III**, при 50 °С – 2,5–3 %, а при 60 °С более – 6 %.

Показано, что количество вводимого в синтез бромата щелочного металла не оказывает существенного влияния на селективность процесса. Для достижения полного расходования брома синтез проводят с небольшим избытком бромата щелочного металла (1–5 мольных %) по отношению к взятому бром.

Вместо жидкого брома в реакции окислительного бромирования нами также была использована бромистоводородная кислота.

В связи с тем, что реакция между бромистоводородной кислотой и броматом щелочного металла проходит практически мгновенно с образованием брома, то при использовании бромистоводородной кислоты бромирование **I** проходит по тем же закономерностям, что и при применении жидкого брома:



M = Na или K.

Нами найдено, что концентрация бромистоводородной кислоты практически не влияет на процесс бромирования **I**. Однако использование разбавленных растворов требует применения оборудования больших размеров. Поэтому целесообразно использовать товарную, концентрированную (44–46 %) бромистоводородную кислоту.

Образовавшийся в ходе реакции водный слой представляет собой раствор бромидов щелочного металла с

примесью соответствующего бромата. Известно, что электрохимическим способом бромат щелочного металла может быть выделен из подобного водного раствора [16, 17]. В результате с использованием стандартного оборудования, реализованного в промышленных условиях, из водного слоя нами получен водный раствор исходного бромата, который возвращался в процесс окислительного бромирования.

Предложенный нами метод был распространен на *n*- и *m*-ксилолы. Были получены соответствующие монобромксилолы с выходом 82 и 92 % соответственно, которые в дальнейшем могут найти применение в синтезе новых лекарственных препаратов.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработан способ окислительного бромирования, позволяющий получать монобромксилолы с высокими выходами при минимальном количестве отходов. Предлагаемый нами способ может быть легко реализован как в лабораторной практике, так и на производстве.

Экспериментальная часть

Контроль протекания реакций и чистоты полученных соединений осуществляли методом ГЖХ на хроматографе “HP 6890-5973 GC-MS EI” с масс-спектральным детектором, колонка HP-5MS, температура испарителя и детектора 250 °С. Определение проводили с программированным подъемом температуры – начальная температура 60 °С, затем со скоростью 10 градусов в мин, подъем температуры до 250 °С. Энергия ионизации 70 эВ.

Бромирование **I системой бром – бромат натрия.** К раствору, полученному из 10,75 г (0,071 моль) бромата натрия и 35 мл воды, добавляют 43,21 г (0,407 моль) **I**, и при перемешивании в течение 30 мин добавляют по каплям 32,53 г (0,2035 моль) брома, поддерживая температуру реакционной смеси 30 °С. Затем реакционную смесь перемешивают 6 ч. Слои делят, органический слой промывают водным раствором гидроксида натрия и перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с т.кип. 206–208 °С. Получают 65,2 г монобром-*o*-ксилола, выход 86,5 %, по данным ГЖХ содержит 17,5 % 3-бром-*o*-ксилола и 80,6 % 4-бром-*o*-ксилола.

Водный слой подвергают электрохимическому окислению в бездиафрагменном электролизере, снабженным катодом из нержавеющей стали и титановым анодом с покрытием из диоксида свинца, анодная плотность тока 0,15 А/см². Температуру реакционной массы поддерживают в диапазоне 60–80 °С. После прохождения 11,5 А · ч электролиз прекращают. Получают 43,2 г 23,5–23,7 % водного раствора бромата натрия для повторного окислительного бромирования.

Бромирование **I системой бромистоводородная кислота – бромат калия.** К суспензии 23,55 г (0,141 моль) бромата калия и 25 мл воды прибавляют 42,78 г (0,403 моль) **I** и при перемешивании в течение 30 мин прибавляют по каплям 73,6 г (0,403 моль)

44,3 % бромистоводородной кислоты, поддерживая температуру реакционной смеси 30 °С. Затем реакционную смесь перемешивают 6 ч. Слои делят, органический слой промывают водным раствором гидроксида натрия и перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с т. кип. 206 – 208 °С. Получают 62,7 г монобром-*o*-ксилола, выход 84 %, по данным ГЖХ содержит 17,7 % 3-бром-*o*-ксилола и 80,5 % 4-бром-*o*-ксилола.

Из водного слоя отгоняют 42 мл воды, остаток подвергают электрохимическому окислению в бездиафрагменном электролизере, снабженном катодом из нержавеющей стали и титановым анодом с покрытием из диоксида свинца, анодная плотность тока 0,15 А/см². Температуру реакционной массы поддерживают в диапазоне 60 – 80 °С. После прохождения 22,8 А · ч электролиз прекращают. Получают 47,3 г суспензии, содержащей 20,5 г осадка бромата калия (содержание бромата калия в маточном растворе составляет 7,1 %). Полученную суспензию без дополнительной обработки используют в следующем синтезе.

Бромирование *n*-ксилола системой бромистоводородная кислота – бромат калия. К смеси 9,0 г (84,8 ммоль) *n*-ксилола, 4,96 г (29,7 ммоль) бромата калия и 5 мл воды при перемешивании в течение 30 мин добавляют по каплям 16,26 г (89,0 ммоль) 44 % водного раствора бромистоводородной кислоты, поддерживая температуру реакционной смеси 30 °С при перемешивании реакционной смеси в течение 6 ч. Слои делят, органический слой промывают водным раствором гидроксида натрия и перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с т. кип. 200 – 202 °С. Получают 13,6 г 2-бром-*n*-ксилола, выход 82,5 %, по данным ГЖХ содержит 98 % основного вещества.

Водный слой подвергают электрохимическому окислению как описано выше для получения бромата калия.

Бромирование *m*-ксилола системой бромистоводородная кислота – бромат натрия. К смеси 9,4 г (88,5 ммоль) *m*-ксилола, 4,54 г (30,1 ммоль) бромата натрия и 4,5 мл воды при перемешивании в течение

30 мин добавляют по каплям 16,17 г (88,5 ммоль) 44 % водного раствора бромистоводородной кислоты, поддерживая температуру реакционной смеси 30 °С. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 35 – 40 °С и 2 ч при 50 °С. Слои делят, органический слой промывают водным раствором гидроксида натрия и перегоняют при атмосферном давлении, собирая фракцию с т. кип. 203 – 205 °С. Получают 15,1 г 4-бром-*m*-ксилола, выход 92,1 %, по данным ГЖХ содержит 98,5 % основного вещества. Водный слой подвергают электрохимическому окислению как описано выше для получения бромата натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*, William Andrew Publishing, Norwich, NY, U. S. A. (2007), v 3, p 2134.
2. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*, ed. William Andrew Publishing, Norwich, NY, U. S. A (2007), v. 2, p. 1578.
3. В. В. Закусов, *Хим.-фарм. журн.*, **13**(10), 108 – 112 (1979); *Pharm. Chem. J.*, **13**(10), 1094 – 1097 (1979).
4. Л. О. Шнайман, *Производство витаминов*, Пищевая промышленность, Москва (1973), с. 107.
5. *Синтезы органических препаратов*, сб. 4, ИЛ, Москва (1953), сс. 93 – 94.
6. А. А. Шерешевский, В. М. Березовский, *Хим.-фарм. журн.*, **3**(10), 52 – 53 (1969); *Pharm. Chem. J.*, **3**(10), 608 – 609 (1969).
7. A. Brandstom, S. A. I. Carlsson, *Acta Chem. Scand.*, **21**(4), 983 – 992 (1967).
8. F. V. Naidis, G. N. Kul'bitskii, N. A. Ostapkevich, et al., *Pharm. Chem. J.*, **8**(1), 31 – 34 (1974).
9. А. с. СССР 636217, С 07С 25 / 04, 17 / 12, 1978.
10. А. с. СССР 891619, С 07С 25 / 04, 17 / 12, 1981.
11. А. с. СССР 1097592, С 07С 25 / 125, 17 / 12, 1984.
12. A. Groweiss, *Org. Proc. Res. Dev.*, **4**, 30 – 33 (2000).
13. J. J. Harrison, J. P. Pellegrini, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.*, **46**, 2169 – 2171 (1981).
14. D. Kikuchi, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, **63**, 6023 – 6026 (1998).
15. S. Adimurthy, G. Ramachandriah, A. V. Bedekar, et al., *Green Chem.*, **8**, 916 – 922 (2006).
16. В. И. Ксензенко, Д. С. Стасиневич, *Химия и технология брома, йода и их соединений*, Химия, Москва (1995), с. 388.
17. T. Osuga, K. Sugino, *J. Electrochem. Soc.*, **104**(7), 448 – 451 (1957).

Поступила 24.04.15

OXIDATIVE BROMINATION OF *o*-XYLENE

P. V. Kazakov*, S. V. Gorelenko, O. T. Morozova, I. D. Derevyagina, O. I. Lukashov, and N. S. Mirzabekova

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, Federal Scientific Center, Moscow, 111024 Russia;

* e-mail: dir@gosniokht.ru.

We have studied the oxidative bromination of *o*-xylene with liquid bromine or hydrobromic acid in an aqueous medium in the presence of an alkali metal bromate as the oxidizing agent. With the proposed method, it is possible to reduce the amount of wastes, while maintaining a high yield of bromo-*o*-xylene used in the synthesis of vitamin B₂.

Keywords: bromine; xylene; oxidative bromination; alkali metal bromate.