

20 NOV. 1978

Concedido el Registro de acuerdo  
con las disposiciones para la pre-  
sente de... y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	469645
FECHA DE PRESENTACION	10-5-78

AI



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 27 21 142.3	11-5-77	Rep. Federal Alemana

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 307/87	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-BROMOFTALIDA"

(71) SOLICITANTE (S)

DYNAMIT NOBEL AKTIENGESELLSCHAFT

(HA. Patente CZ 77  
038)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Troisdorf, Bez. Köln, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Dr. Klaus-Dieter Steffen

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELIZABURU MARQUEZ

(P.- 67.950)

lfg

POOR  
QUALITY

Descripción:

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 3-bromoftalida, denominada también 3-  
5 -bromo-1(3H)-isobenzofuranona, por reacción de ácido orto-  
-toluílico, a temperaturas elevadas, con bromo.

La 3-bromoftalida es un compuesto conocido (Beilstein 17, página 312, I página 162, II página 334) que puede ser preparada por bromación de ftalida, con  
10 bromo elemental o con N-bromosuccinimida (Organic Syntheses 23 (1943) 74, 42 (1962) 26). Por bromación directa, se obtienen rendimientos de 3-bromoftalida de 82 a 83% de la teoría, y por bromación con N-bromosuccinimida, so-  
lamente de 75 a 81% de la teoría de aquella, la cual 3-  
15 -bromoftalida ha de recristalizarse todavía seguidamente para su purificación.

Simonis (Berichte 45 (1912) 1584) ha descrito una bromación de dialdehído ftálico en sulfuro de carbono para formar 3-bromoftalida, con un rendimiento de sólo  
20 lo 60%.

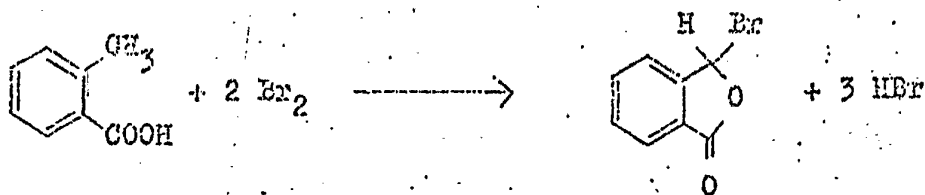
En este procedimiento es desventajosa la insuficiente pureza que sólo puede mejorarse con pérdidas adicionales de rendimiento por la vía de la recristalización, así como la utilización de materiales de partida caros,  
25 que hacen antieconómico a este procedimiento.

Se ha encontrado ahora que por bromación de ácido orto-toluílico, puede prepararse directamente 3-bromoftalida con buen rendimiento y buena pureza, de aproximadamente 95%.

30 Por ello, es objeto de la invención un procedi

miento para la preparación de 3-bromoftalida, el cual se caracteriza porque se hace reaccionar ácido orto-toluílico, a temperaturas elevadas, con bromo o con sustancias que proporcionan bromo, con separación de HBr.

5



10

El ácido orto-toluílico es un producto químico de fabricación a gran escala, que puede prepararse económicamente por oxidación semilateral con aire de orto-xileno.

15

No se podía prever que la preparación de 3-bromoftalida según la ecuación anterior, la cual no corresponde al esquema usual de la sustitución con bromo, pudiera lograrse en una reacción fácil de realizar, con altos rendimientos.

20

Los elevados rendimientos se consiguen, a pesar de que, según investigación por cromatografía en gases, se forman durante la reacción una serie de productos secundarios, que solamente se identificaron en parte. Sorprendentemente, el contenido de estos productos secundarios se reduce fuertemente hacia el final de la bromación y en el producto final no pueden detectarse ya las sustancias o pueden detectarse en cantidades sólo pequeñas. Según esto, sólo se forman principalmente los productos secundarios que, por bromación, proporcionan igualmente bromoftalida.

25

30

La reacción se efectúa a temperaturas entre 70 y 260°C.

La bromación se realiza preferentemente en masa fundida, a temperaturas que se encuentran entre el punto de fusión y el punto de ebullición del ácido orto-tolúilico, es decir entre 105 y 260°C. Preferentemente, se  
5 elige un margen comprendido entre 110 y 200°C, especialmente hasta 180°C. Pueden emplearse también disolventes inertes, tales como por ejemplo  $C_2Cl_4$  y, benceno, bencenos clorados, hexaclorobutadieno, etc., habiéndose de establecer entonces el límite superior de temperaturas en  
10 la temperatura de ebullición de este disolvente, si se trabaja sin presión. En general, se trabaja en un recipiente abierto a presión normal, aunque también es posible una pequeña sobrepresión, con eventual eliminación del HBr formado desde el circuito.

15 La reacción transcurre con rapidez, como bromación térmica, a temperaturas de aproximadamente 130°C o superiores, de manera que entonces no son convenientes catalizadores. A temperaturas inferiores a aquella puede  
20 trabajarse con irradiación con ultravioletas o con catalizadores, por ejemplo, peróxidos, como peróxido de benzofilo, peróxido de dicumilo, peroxipivalato de butilo terciario o compuestos azoicos como ácido azoisobutírico.

El bromo se añade en general en estado líquido, introduciéndolo mediante un tubo de inmersión por debajo  
25 de la superficie de la masa fundida o solución agitada. También es posible introducir en la masa fundida vapor de bromo o gases inertes cargados con bromo, tales como  $N_2$ , He o  $CO_2$ .

30 En lugar de bromo, es también posible la utilización de  $BrCl$ , consistiendo entonces el gas de escape

en HCl en lugar de HBr.

También pueden emplearse otros donadores de Br, como N-bromosuccinimida o, eventualmente, bromuros de fóforo.

5 Por cada mol de ácido toluílico puede añadirse bromo en una proporción molar de 1:2 a aproximadamente 1:2,2.

10 Preferentemente, el bromo se emplea con un pequeño exceso de 0,5 a 5,0 % sobre el valor calculado, para compensar pérdidas de bromo debidas al gas de escape HBr. Hay que evitar un exceso de bromo más alto, puesto que, de lo contrario, aparecen cantidades mayores de anhídrido de ácido ftálico.

15 Después de terminada la reacción, la mezcla bruta se somete usualmente a destilación en vacío (116-118°C/5 Torr) retirando solamente una pequeña fracción previa. En la fracción previa están contenidos, eventualmente, ácido toluílico, ftalida, anhídrido de ácido ftálico.

20 La otra posibilidad del tratamiento consiste en recristalizar la mezcla bruta en disolventes y, eventualmente, volver a utilizar las aguas madres. Por ejemplo, por cada parte de mezcla bruta puede cristalizarse en 10 a 15 partes de ciclohexano o en 1 parte de tolueno, o en mezclas de hidrocarburos alifáticos y aromáticos.

25 Por recristalización, el rendimiento de bromoftalida es algo peor y el color del producto final algo más oscuro, pero la pureza es mejor.

30 Pequeñas porciones de sustancias acompañantes o impurezas producen ya una intensa disminución del punto de fusión, de modo que un punto de fusión más bajo no im-

plica indispensablemente una calidad peor. Normalmente, se obtienen intervalos de fusión de 75 a 80°C, que, en el caso de la recristalización son de 80 a 85°C.

5 La 3-bromoftalida puede almacenarse bien duran  
te algún tiempo, en ausencia de humedad y a temperatura más baja. La penetración de la luz y la presencia de tra  
zas de metales, como Fe o un compuesto de hierro, pueden conducir a fenómenos de descomposición, que pueden dis-  
minuirse mediante adición de cantidades muy pequeñas de  
10 agentes de formación de complejos, por ejemplo, ácido ni  
trilotriacético o ácidos aminopolicarboxílicos, tales co-  
mo ácido etilenotetraacético o sus sales.

15 Si la 3-bromoftalida preparada según el proce-  
dimiento presente contiene todavía impurezas éstas no per-  
turban en su utilización para introducir el radial ftalidilo.

Los gases de escape consisten en HBr seco, que solamente contiene trazas de bromo. A partir del HBr pue-  
de recuperarse bromo mediante, por ejemplo, cloro o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.  
20 También pueden realizarse con este gas de escape de HBr  
reacciones subsiguientes directas, como transhalogenaciones  
por ejemplo, la transformación de compuestos clorados en  
compuestos bromados.

25 La 3-bromoftalida puede emplearse para la pro-  
ducción de éster ftalidílico de penicilina, ampicilina,  
cefalosporina (DT-OS 22 25 149, 22 28 012, 23 64 749, 23  
64 759, 24 49 863, 22 28 255, 25 07 374, Patentes japone-  
sas 73-97895, 74-30388, memoria de patente británica  
1 377 817 ) puede prepararse a partir de los dialcohol-  
30 -ditiocarbamatos de ftalidilo (patente japonesa 73-11012),

o puede encontrar utilización en la síntesis orgánica, generalmente para introducir el radical ftalidilo.

### Ejemplo 1

5

En un matraz de 4 bocas, provisto de agitador, refrigerante, termómetro y embudo de goteo, se funden 408,4 g de ácido orto-tolúílico (3 moles) y se calientan a 140°C. Desde el embudo de goteo se añaden, gota a gota, 1007 g de bromo (6,3 moles) en el espacio de 8 horas y se reparten por agitación.

10

Rendimiento bruto: 619 g (96,8% de la teoría).

Se somete a destilación bajo un vacío de 4 Torr. Después de retirar una fracción previa de 25 g, se recoge la fracción principal a 116-118°C, ascendiendo el residuo a 23 g.

15

Rendimiento: 571 g (89,3% de la teoría).

Punto de fusión 74 a 79°C.

Pureza por valoración con HBr después de saponificación: 95,8%.

20

### Ejemplo 2

De manera correspondiente a la del ejemplo 1, pero en un aparato de circulación, con irradiación con una bombilla Philips MLU de 300 watios, se hacen reaccionar 560,15 g de ácido orto-tolúílico (4,12 moles) con 1.440 g de bromo (9,0 moles) mediante adición en forma de vapor de bromo, a través de una válvula situada en la parte inferior del sistema de aparatos, a 120-125°C.

25

30

Rendimiento bruto : 875 g (99,6 % de la teoría).

Se disolvió en 900 ml de tolueno caliente, se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se filtró y se secó.

Rendimiento: 606 g (69,0 % de la teoría).

Punto de fusión:  $80-84^{\circ}\text{C}$ .

Pureza 96,7%.

A partir del filtrado de tolueno se puede obtener otro 20% de la teoría de una 3-bromoftalida no tan pura.

### Ejemplo 3

En un matraz de 4 bocas, provisto de agitador, refrigerante, termómetro, un embudo de goteo con un tubo de descarga largo, se disuelven 136,4 g de ácido orto-toluílico (1 mol) en 140 ml de orto-diclorobenceno y se calienta a  $125^{\circ}\text{C}$ . Irradiando con luz ultravioleta se añaden, gota a gota, 331 g de bromo (2,07 moles), en el espacio de 6 horas. Se recogen 236 g de HBr (97,2% de la teoría).

La solución se filtró en caliente y se enfrió a  $-10^{\circ}\text{C}$ . Los cristales precipitados se separaron por filtración y se secaron en vacío.

Rendimiento 128 g (60,1% de la teoría).

Punto de fusión  $78-85^{\circ}\text{C}$ .

Pureza por valoración : 97,8%.

Por concentración del filtrado hasta la mitad de su volumen y adición de la misma cantidad de éter de petróleo, se obtuvieron otros 41,3 g (19,4 % de la teoría).

Punto de fusión :  $70-79^{\circ}\text{C}$ ,

Pureza por valoración : 90,8%.

09028

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes.

10 1ª.- Procedimiento para la preparación de 3-bromoftalida, caracterizado porque se hace reaccionar ácido orto-tolúílico, a temperaturas elevadas, con bromo o con sustancias que proporcionan bromo, con separación de HBr.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como sustancias que proporcionan bromo, se emplean BrCl o N-bromosuccinimida.

15 3ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se trabaja en masa fundida a 105 hasta 260°C, preferentemente a 110 hasta 200°C.

20 4ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª ó 2ª, caracterizado porque se trabaja en disolventes orgánicos.

25 5ª.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1ª a 4ª, caracterizado porque se hace reaccionar ácido orto-tolúílico y bromo en proporciones molares de 1:2 a aproximadamente 1:2,2.

6ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-BROMOFTALIDA".

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10. MAY 1978

P.A.

Alberto de Elzaburu  
For Poder

