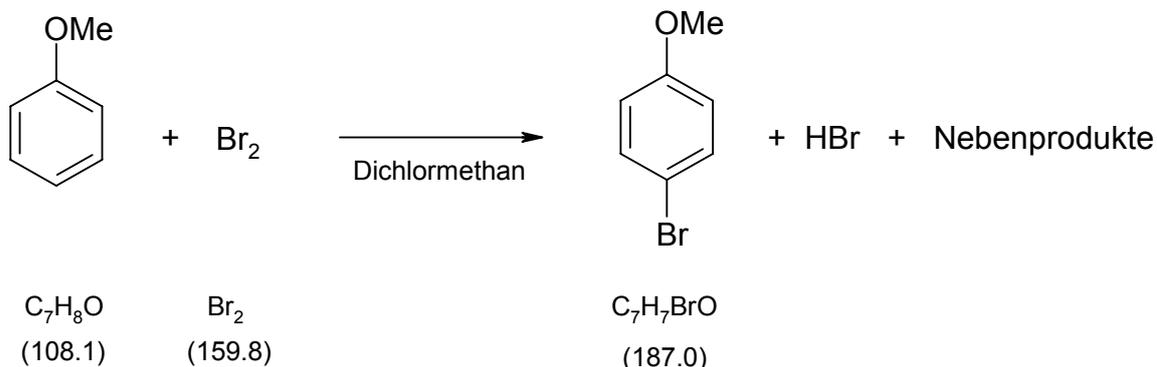


6017 Bromierung von Anisol zu 4-Bromanisol



Klassifizierung

Reaktionstypen und Stoffklassen

Elektrophile Substitution an Aromaten, Bromierung
Aromat, Bromaromat, Arylether

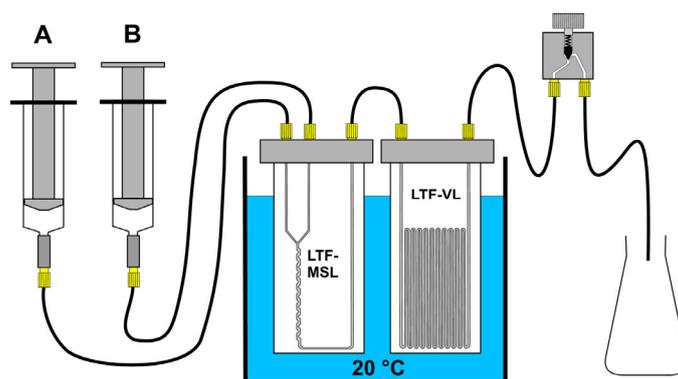
Arbeitsmethoden

Mikroreaktor, Extraktion, Destillation im Vakuum

Versuchsvorschrift (Ansatzgröße 30 mmol)

Geräte

Mikroreaktor mit Mischer und Verweiler (LTF-MSL und LTF-VL) mit nachgeschaltetem Druckhalteventil, 2 regelbare Spritzenpumpen mit 20 mL-Kunststoffspritzen, 2 Messkolben 25 mL, 2 Erlenmeyerkolben 100 mL, Kristallisierschale, Wasserbad, Scheidetrichter, Rotationsverdampfer, Destillationsapparatur



Chemikalien

Anisol (Sdp. 156 °C), 2 M Lösung in Dichlormethan	20 mL (40.0 mmol)
Brom (Sdp. 58 °C), 2 M Lösung in Dichlormethan	20 mL (40.0 mmol)
Dichlormethan (Sdp. 40 °C)	80 mL
Natriumdisulfit-Lösung (ca. 1 M)	ca. 50 mL
Natriumhydrogencarbonat	ca. 1.5 g

Natriumchlorid	ca. 5 g
Natriumsulfat (Trockenmittel)	ca. 3 g

Durchführung der Reaktion

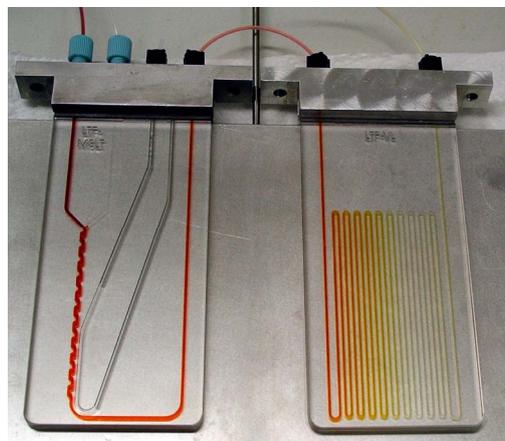
Zwei regelbare Spritzenpumpen werden mit den Eingängen des Mischers verbunden und ein Verweiler nachgeschaltet. Am Ausgang des Verweilers wird ein Druckhalteventil ("Flow-Through Back-Pressure Regulator", im HPLC-Zubehör erhältlich) angeschlossen. Mischer und Verweiler werden in einem Wasserbad auf 20 °C temperiert, zwei Spritzen mit je etwa 20 mL Dichlormethan in die Spritzenpumpen eingelegt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit etwa 10 mL Dichlormethan gespült. Das Druckhalteventil wird auf etwa 1 bar, die Flussrate für den Anisol-Kanal auf 0.75 mL/min und für den Brom-Kanal auf 0.78 mL/min eingestellt. Das Lösungsmittel wird in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen.

Die Pumpen werden angehalten, die Spritzen mit dem Lösungsmittel werden durch zwei Spritzen mit den Reagenslösungen ersetzt (20 mL 2 M Anisollösung und 20 mL 2 M Bromlösung) und die Pumpen wieder gestartet. Wenn im Mischer oder Verweiler Gasblasen entstehen, muss der Rückdruck noch etwas erhöht werden.

Nach etwa 5 Minuten hat der Reaktor das Gleichgewicht erreicht. Jetzt wird die Produktmischung 20 min in einem Erlenmeyerkolben mit 10 mL 1 M Natriumdisulfit-Lösung gesammelt (das entspricht bei der gegebenen Flussrate 30 mL Gesamtvolumen mit einem theoretischen Gehalt von 30 mmol Produkt). Die Reaktionsmischung sollte nach etwa 2/3 der Verweilstrecke fast vollständig entfärbt sein.

Nach Ablauf dieser Zeit werden die Pumpen gestoppt und der Reaktor auf beiden Kanälen mit Dichlormethan gespült.

Vorsicht: Der Reaktor steht auch nach dem Abschalten der Pumpen unter Druck. Beim Abnehmen der Spritzen fällt der Druck, dabei wird das gelöste HBr frei und treibt den Inhalt des Reaktors aus. Zum Wechsel der Spritzen zuerst die Spritze mit der Bromlösung über einer Kristallisierschale mit Natriumdisulfit-Lösung entfernen (Handschuhe!), die zweite Spritze kann danach problemlos gewechselt werden.



Aufarbeitung

Die aufgefangene Produktmischung wird zusammen mit der wässrigen Disulfit-Phase in einen Scheidetrichter überführt. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit 15 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung und einmal mit 15 mL gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren vom Trockenmittel wird das Dichlormethan der organischen Phase am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Rohausbeute: 5.50 g (29.4 mmol, 98%) farbloses Öl.

Das Rohprodukt wird durch fraktionierende Destillation im Vakuum weiter gereinigt.

Ausbeute: 4.81 g (25.7 mmol, 86%); farbloses Öl, Sdp. 122–123 °C bei 20 mbar.

Abfallbehandlung

Reste der Bromlösung werden mit wässriger Natriumdisulfitlösung vernichtet, alle mit Brom verunreinigten Geräte mit Natriumdisulfitlösung gespült.

Entsorgung

Abfall	Entsorgung
Wässrige Spüllösungen, wässrige Phasen aus der Extraktion	Lösungsmittel-Wasser-Gemische, halogenhaltig
Reste der Anisol-Lösung	Lösungsmittel-Gemische, halogenhaltig

Zeitbedarf

3.5 Stunden

Unterbrechungsmöglichkeit

Nach der Extraktion

Schwierigkeitsgrad

Schwierig (wegen Arbeiten unter Überdruck)

Optimierungsmöglichkeiten

Bei der Reaktion wird Bromwasserstoff frei, der sich in Dichlormethan nur schlecht löst. Durch den höheren Druck kann das Ausgasen von HBr verhindert werden. Höhere Reaktionstemperaturen und höhere Konzentrationen erfordern einen höheren Gegendruck, limitierend sind in diesem Fall die Pumpen.

Die Reaktion läuft unter den angegebenen Bedingungen praktisch vollständig und mit nur geringer Bildung von 2-Bromanisol und 2,4-Dibromanisol. Verringerung der Temperatur (0 °C, -20 °C) führt zu einer langsameren Reaktion; die Flussrate muss vermindert werden, der Massendurchsatz (Produktivität) nimmt ab.

Eine höhere Produktivität kann durch eine höhere Flussrate erreicht werden (z.B. durch einen weiteren Verweiler oder einen längeren PTFE-Schlauch zwischen Verweiler und Druckhalteventil).

Erhöhung der Reaktionstemperatur (30, 40 °C) beschleunigt die Reaktion, der notwendige Gegendruck kann aber durch einfache Spritzenpumpen nicht erzeugt werden. Die Menge an 2,4-Dibromanisol nimmt bei höheren Temperaturen zu.

Die Reaktion kann auch in Essigsäure durchgeführt werden. Wegen der besseren Löslichkeit von HBr in Essigsäure kann in diesem Fall auf das Druckhalteventil verzichtet werden, allerdings nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit ab. Die Flussraten müssen deshalb auf etwa die Hälfte verringert und die Reaktortemperatur auf etwa 60–70 °C erhöht werden. Die Selektivität nimmt dabei ab (es werden etwa 1% 2-Bromanisol und 9% 2,4-Dibromanisol gebildet).

Analytik

GC

GC-Bedingungen:

Säule: DB-1, Länge 30 m, Innendurchmesser 0.25 mm, Filmdicke 0.25 µm

Aufgabesystem: Injektortemperatur 250 °C, Splitinjektion, eingespritzte Menge 0,2 µL

Trärgas: He, Säulenvordruck 140 kPa

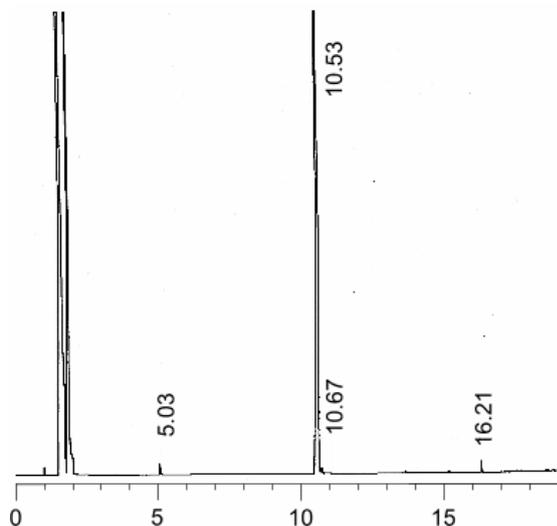
Ofentemperatur: 50 °C (1 min), Heizrate 10 °C/min, Isotherme 110 °C (5 min), Heizrate 20 °C/min bis 250 °C

Detektor: FID, 300 °C

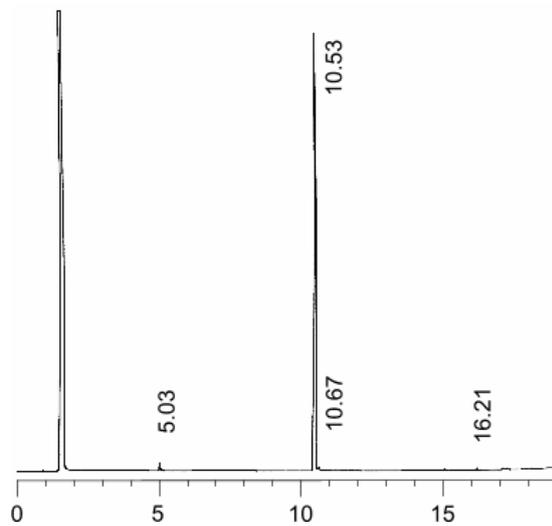
Integrator: Spectra-Physics

Der Prozentgehalt wurde jeweils aus den Peakflächenverhältnissen bestimmt.

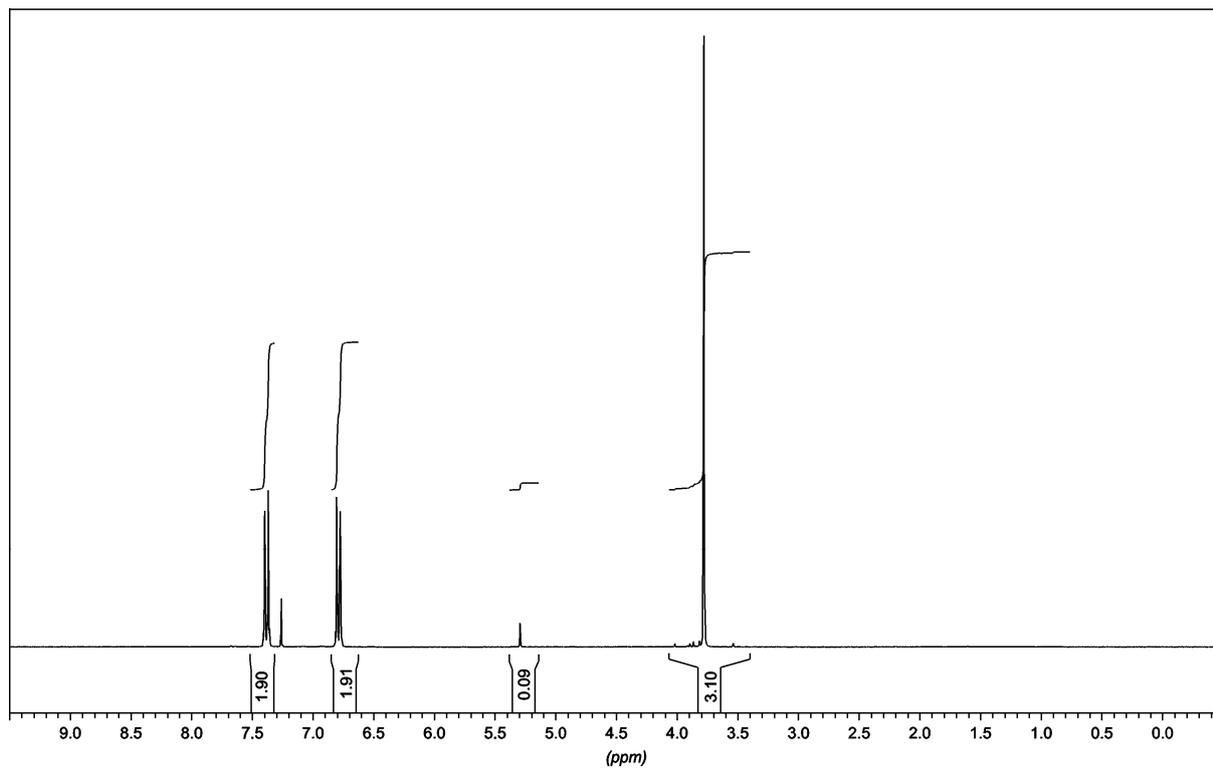
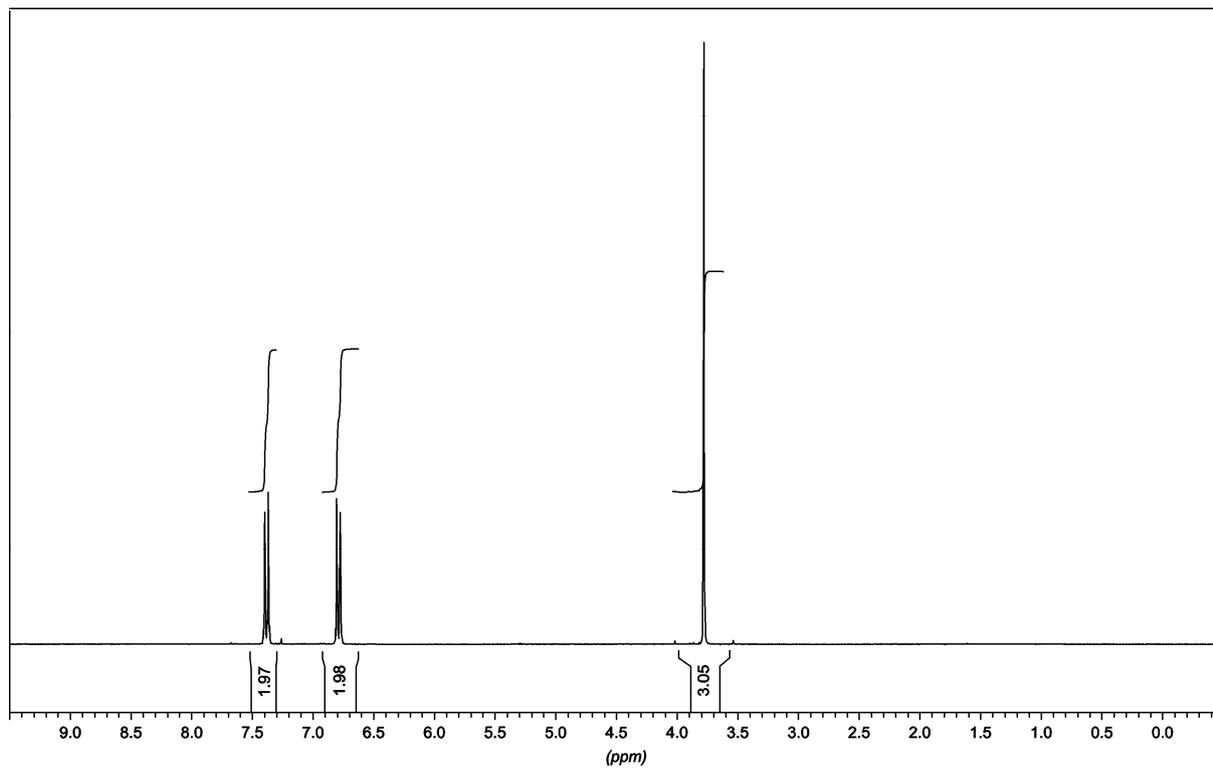
GC vom Rohprodukt



GC vom Reinprodukt

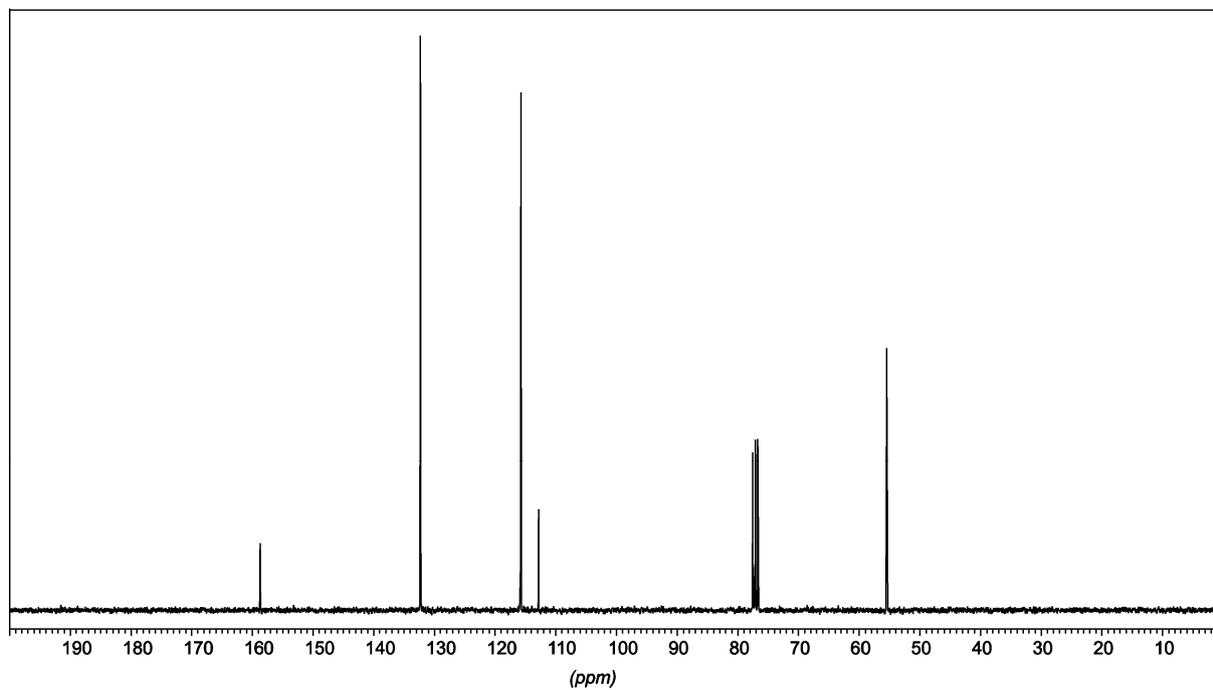


Retentionszeit (min)	Verbindung	Flächen-Prozent	
		Rohprodukt	Reinprodukt
5.0	Anisol	0,8	0.4
10.5	4-Bromanisol	97.9	98.6
10.7	2-Bromanisol	0,6	0.7
16.2	2,4-Dibromanisol	0.7	0.3

^1H NMR-Spektrum vom Rohprodukt (300 MHz, CDCl_3) **^1H NMR-Spektrum vom Reinprodukt (300 MHz, CDCl_3)**

δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3.788	s	3	CH ₃
6.79	AA'BB'	2	C-2, C-6
7.38	AA'BB'	2	C-3, C-5

¹³C NMR-Spektrum vom Reinprodukt (75.5 MHz, CDCl₃)



δ (ppm)	Zuordnung
55.45	CH ₃
111.83	C-4
115.75	C-2, C-6
132.26	C-3, C-5
158.72	C-1
76.5-77.5	Lsgm.

