UDC 547.572.1:542.943.7

192. 木村 武: *p*-Nitroacetophenone の合成ならびに副生物の利用に関する研究 (第1報)
接触酸化法による *p*-Nitroacetophenone の製造について

Takeshi Kimura: Studies on the Synthesis of *p*-Nitroacetophenone
and the Utilization of its By-products. I. Preparation of
p-Nitroacetophenone by Catalytic Oxidation.

(Shinagawa Plant, Sankyo Co., Ltd.*)

Process for the manufacture of *p*-nitro- ω -bromoacetophenone, especially *p*-nitroacetophenone, was studied as the material for the synthesis of chloramphenicol and an extremely easy and economical industrial process was established. Some observations are described on the relationship between conditions and yield of nitration of ethylbenzene, synthesis of *p*-nitroacetophenone by the liquid-phase, catalytic oxidation of 1-ethyl-4-nitrobenzene with oxygen at normal pressure, with various catalysts, and its catalyst poisons.

(Received April 17, 1957)

抗生物質クロラムフェニコールの合成原料 *p*-nitro- ω -bromoacetophenone を製造するには、その原料 *p*-nitroacetophenone をいかにして合成するかが重要な問題である。*p*-nitroacetophenone の製法としては Berlingozzi¹⁾, Ford-Moore, Ryden²⁾, Long, Troutman³⁾, 菅沢, 杉本⁴⁾ の報告があるが、いずれも未だ実用的でない。この外に Emerson ら⁵⁾ は 1-ethyl-4-nitrobenzene を 135~145° にて CrO₃ の存在下空気を導通して収率 60~66%, 転換率 10~20% で *p*-nitroacetophenone を得たと簡単に報告しているが、その詳細は判らない。著者はこの接触酸化を中心とした *p*-nitroacetophenone の製法について詳細な研究をなし、きわめて容易かつ経済的な工業的製法を確立し得た。

ethylbenzene をニトロ化した場合主として 1-ethyl-2-nitro ならびに 1-ethyl-4-nitrobenzene, 少量の dinitroethylbenzene および僅少の 1-ethyl-3-nitrobenzene を生成し、これに未反応 ethylbenzene を含有する。これらの割合はニトロ化の条件により若干異と思われるが、これについては Schultz⁶⁾, Cline⁷⁾, Ford-Moore²⁾, Dolgov⁸⁾ らの報文を見ても記載されていない。著者は *p*-体の生成割合を *o*-体よりも多くし、しかもニトロ体の収率をよくするために、反応条件による影響を検討した。これら成績体の定量分析は紫外吸収スペクトルにより行つた。*o*-体と *p*-体のみよりなる場合とか(例; 分留した留分)、ニトロ化の状況を見るには屈折率を利用できる。Ford-Moore ら²⁾ は *o*-体: n_D^{20} 1.5388, *p*-体: n_D^{20} 1.5459 と報告しているが、著者は白色光によりアッペの屈折計を使用して次式により $\pm 1\%$ 程度の誤差で *o*- および *p*-体の含量を測定し得た。

$$1\text{-ethyl-4-nitrobenzene } \% = 100 \times (\text{読み} - 1.5349) \times 100 \quad (\text{at } 23^\circ)$$

ニトロ化の条件としては、温度、硝酸の濃度、硝酸および硫酸の mol 数などによる影響を検討した結果、最も良い条件として 98%硝酸 1.1~1.2 mol と 98%硫酸 1.0 mol の混酸を 10° 以下で反応せしめ *p*-体 49.5~50.0%, *o*-体 47.3~47.4%を得ることを見出した。

つぎに 1-ethyl-4-nitrobenzene の接触酸化であるが、ここでは酸素による常圧液相接触酸化のみを述べる。

触媒としては ethylbenzene より acetophenone の合成に用いられるものを参考として、原子番号 23~30 の金属の外 Al, Mo, Ag, W, Pb などの酸化物、水酸化物および酢酸塩などを調製し、その活性度を比較検討し

* Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) Berlingozzi: C. A. **28**, 5053(1934).

2) Ford-Moore, Ryden: J. Chem. Soc. **1946**, 679.

3) Long, Troutman: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2474(1949). 4) 菅沢, 杉本: 本誌 **71**, 225(1951).

5) Emerson, et al.: J. Am. Chem. Soc. **69**, 706(1947)(C. A. **41**, 3445(1947)).

6) Schultz, Flachslander: J. prakt. Chem. [2] **66**, 160.

7) Cline, Reid: J. Am. Chem. Soc. **49**, 3150(1927).

8) B. N. Dolgov, N. A. Kuchumova: J. Gen. Chem. U. S. S. R. **20**, 445(1950)(C. A. **45**, 566(1951)).

た。その結果最も優秀なのは水酸化クロム、酢酸クロム、水酸化コバルト** すなわち Cr 系および Co 系化合物で、ついで Mo, Ag, Pb, V, Cu 系化合物がよく、他はさらに劣ることが判つた。Mn 系化合物は酸化力が強過ぎてカルボン酸にまで酸化し、かつ条件により変動が激しい。水酸化クロムと水酸化コバルトの混合物は反応の後期においてよく作用するが、Cr-Co 水酸化物 (共沈) は初期において反応する。これを表示すれば Table II† および III‡ のごとくである。触媒の活性度を見るために主酸化生成物 *p*-nitroacetophenone および *p*-nitrobenzoic acid の分離定量を実施した。*p*-nitroacetophenone は 2,4-dinitrophenylhydrazon として重量分析によるのが迅速かつ精度高く、 $\pm 1\%$ の誤差で定量できる。この外のセミカルバゾン、チオセミカルバゾン、フェニルヒドラゾン、オキニムなどは不適当であつた。*p*-nitrobenzoic acid は水酸化カリウム溶液と塩酸で逆滴定を利用するのがよい。接触酸化試験をする場合同一触媒を使用しても、その酸化条件により反応成績体の生成率は著しい差がある。一例として水酸化クロムの場合、温度、酸素導通速度、攪拌速度、共存する金属材料、1-ethyl-4-nitrobenzene の純度などにより差がある。すなわち温度は 130~150°, 酸素導通速度は 1-ethyl-4-nitrobenzene 30 g の場合 22.5 cc/min, 攪拌速度は速い程よい。金属としては銅、鉛、鉄の共存はあまりよくない。*p*-体の純度はケトンの収率に大に関係する。これは *o*-体の酸化生成率が *p*-体の 1/3 以下であることによる。触媒量による影響は原料の 0.1~6.0% の間では差はほとんど認められない。

水酸化クロムを使用した時、ケトンを取つた母液をそのまま次の酸化に使用すると、新品の *p*-体を使用した場合の 65~70% にケトン生成率は低下する。この原因は酸化副生物によるものと考え、予想せられる副生物 1-(*p*-nitrophenyl)ethanol, *p*-nitrobenzaldehyde, *p*-nitrobenzoic acid および *p*-nitrophenol を各々添加して接触酸化したところ、アルコール体のみが著しい触媒毒であることを認めた。すなわち 1-ethyl-4-nitrobenzene に 15% のアルコール体を添加すれば、ケトンは痕跡程度生成するのみであり、またアルコール体のみで接触酸化せんとしても反応は全然進まない。これらよりアルコール体は触媒毒であることは勿論、酸化過程の中間体ではないことが判る。この場合アルコール体を酸化反応中に加えてもその進行はいちじるしく障害せられる。前記反応母液中のアルコール体を Ford-Moore の報文²⁾ に従つて重クロム酸硫酸にて 60° で酸化し、ケトンとなして接触反応を行えば、酸化は再び進行する。なお後二者のカルボン酸とフェノールは若干接触酸化を遅らせるようである。

終りに臨み本研究に際し、多大の便宜を与えられた三共株式会社藤品川工場長、終始御鞭撻を戴いた東大津田教授、御校閲を賜つた京大石黒教授に深謝する。また実験に熱心に協力せられた橋本修三、佐々木則文両氏に感謝する。

実 験 の 部

1-Ethyl-2 又は 4-nitro- および dinitrobenzene の紫外外部吸収スペクトルによる分離定量法 測定器：島津製光電分光光度計 QB 50. 各物質の 0.001% エタノール溶液における最大吸収波長は *o*-体 257 m μ , *p*-体 275 m μ , dinitro-体 240 m μ . それぞれの波長における $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ の値は Table I のごとし。

Table I. Extinction Coefficient ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)

Wave length (m μ)	240	257	275
Substance			
1-Ethyl-2-nitrobenzene	230	320	200
1-Ethyl-4-nitrobenzene	169	445	646
Ethyl dinitrobenzene	609	529	300
Ethylbenzene	4.8	16.6	1.3
$230x + 169y + 609z = E_1 \cdots (1) \quad 320x + 445y + 529z = E_2 \cdots (2) \quad 200x + 646y + 300z = E_3 \cdots (3)$			

E_1, E_2, E_3 はそれぞれ 240 m μ , 257 m μ , 275 m μ の波長における $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ の値。

検体中の *o*-, *p*-, dinitro-体の含量をそれぞれ x, y, z % とせば、上式 (1), (2), (3) より求め得。ただし ethylbenzene の吸光度は無視する。

Ethylbenzene ニトロ化試験法 ethylbenzene (bp 136~137°) 50 g に一定温度を保ちつつ硫酸混液をかきまぜながら滴下し、発熱の無くなつたのを確かめた後、徐々に室温に戻し、1時間後油層を分離し、25 cc の水、

** これらの触媒については特許出願中。

† 約 80% の 1-ethyl-4-nitrobenzene を使用する。

‡ 約 98% の 1-ethyl-4-nitrobenzene を使用する。

25 cc の 5% Na_2CO_3 2 回, 25 cc の水 2 回で洗い, 無水 CaCl_2 2 g で 2 回乾燥. 橙黄色油状物の重量を計る. この中 50 g を水蒸気蒸留, 油の留出を認めなくなつたら中止して留出水を分ち, NaCl を加え, エーテル抽出, エーテルを留去, その残留油と油分を合し, 無水 CaCl_2 にて乾燥後, 黄色油状物を紫外吸収スペクトルで分離定量.

接触酸化試験法 内容 30 cc のゼーベルフラスコに 1-ethyl-4-nitrobenzene 4 g を入れ, これに 20~40 mg の触媒を加え, 油浴中 130~150° に保ち, 15 cc/min の速度で乾燥した酸素を一定時間導入する. 導入管の先端は内径 1~1.5 mm にし, 噴出してよくかきまぜられるようにする. 反応時適宜試料をとり, つぎの分析をなす.

p-Nitroacetophenone の定量法 試料 100~200 mg に Brady の試薬⁹⁾ (本試薬 1 cc はケトン 8.35 mg に相当する) を予想されるケトン量の 1.5~2 倍量を加え, 30 分後 5 cc の水を加え, 氷室中に一夜放置後濾過し, 50% エタノール 3 cc で 2 回洗い, 70~80° で乾燥秤量. 重量% = 結晶 mg $\times$ 0.4783 $\times$ 100 / 試料 mg. 2,4-dinitrophenylhydrazine: mp 250~252°(decomp), 赤橙色粉末性結晶. 水に不溶, エタノール, エーテルに冷時ほとんど不溶. セミカルバゾン: 微黄色砂状晶, mp 245°(decomp). チオセミカルバゾン: 微黄色砂状晶, mp 243~244°(decomp).

p-Nitrobenzoic acid の定量法 検体約 0.5 g をとり, これを約 20 倍量のベンゼンに溶解, $\text{Ba}(\text{OH})_2$ で処理した 0.02 N KOH 5 cc ずつにて 2 回, ついで水 5 cc ずつにて 2 回抽出, これらを合して 0.1% フェノールフタレンエタノール溶液 2 滴を加え 0.01 N HCl で滴定し, 終点 2 滴前の値をとる.

Table II.

Catalyst	1-Ethyl-4-nitrobenzene* (g.)	Catalyst (%)	Temp. (°C)	Time (hrs.)	O ₂ Rate (cc./min.)	p-Nitroacetophenone (mol. %)	p-Nitrobenzoic acid (mol. %)	Conversion** (mol. %)	Note
Vanadium pentoxide	4.00	0.94	130±2	8.5	15	9.35	1.45	10.8	Prepd. by heating ammonium vanadate
"	"	1.00	"	"	"	9.06	1.34	10.4	Prepd. by acidic decomposition of a.v.
Chromium hydroxide	"	1.04	"	6	"	21.72	2.98	24.7	Prepd. from chromium nitrate
Chromium trioxide	4.02	1.00	140±5	"	"	10.2	1.60	11.8	
Chromium oxide	4.00	1.05	130±2	"	"	12.23	1.37	13.6	Prepd. by heating chromic anhydride
Chromium acetate monohydrate	4.02	0.96	"	8.5	"	20.94	2.86	23.8	
Manganese hydroxide	4.00	1.00	129±2	6	"	4.56	0.84	5.4	Prepd. from manganese nitrate
Manganese dioxide	"	1.02	130±2	"	30	trace	11.10	11.1	Prepd. from formaldehyde and potassium permanganate
"	"	0.54	"	"	"	4.4	9.80	14.2	"
Manganese acetate	4.02	1.02	"	"	15	6.7	7.40	14.1	
Ferric hydroxide	3.91	1.03	"	"	"	4.77	0.53	5.3	Prepd. from ferric nitrate
Ferric oxide	4.00	1.06	"	"	"	3.39	0.81	4.2	Prepd. by heating ferric hydroxide
Cobalt hydroxide	"	1.05	129±2	"	"	18.54	3.06	22.6	Prepd. from cobalt nitrate
Cobalt oxide	4.02	1.02	130±2	"	"	4.73	0.77	5.5	Prepd. by heating cobalt hydroxide
Cobalt acetate	4.01	0.91	"	"	"	4.03	0.47	4.5	
Nickel hydroxide	4.00	0.98	129±2	"	"	3.94	0.56	"	Prepd. from nickel nitrate
Nickel oxide	4.04	0.99	130±2	"	"	5.23	0.67	5.9	Prepd. by heating nickel hydroxide
Cupric hydroxide	4.01	1.01	130±1	"	"	8.01	1.19	9.2	Prepd. from cupric nitrate
Cupric oxide	4.00	1.00	"	"	"	8.58	1.12	9.7	Prepd. by heating cupric hydroxide

9) Brady: J. Chem. Soc. **134**, 756(1931).

Cupric acetate	4.02	1.00	130±2	6	15	6.22	1.98	8.2	
Zinc acetate	4.00	0.94	"	8.5	"	6.32	1.38	7.7	
Molybdenum oxide	"	0.99	"	6	"	13.36	1.34	14.7	Prepd. by heating ammonium molybdate
"	"	"	"	"	"	13.93	1.37	15.3	Prepd by acidic decomposition. of a.m.
Lead acetate	"	0.97	"	"	"	10.67	1.13	11.8	
Mixture of chromium hydroxide and manganese dioxide	4.01	Cr 0.985 Mn 0.50	"	"	12	5.5	immeasurably much		State of reaction resembles to that of manganese dioxide

* Purity of about 80%.

** mol% of conversion = mol% of ketone + mol% of acid.

Table III.

Catalyst	1-Ethyl-4-nitrobenzene* (g.)	Catalyst (%)	Temp. (°C)	O ₂ Rate (cc./min.)	<i>p</i> -Nitroacetophenone (mol%)			Note
					6 hrs.	12 hrs.	19 hrs.	
Chromium hydroxide and cobalt hydroxide	4.00	0.5 0.5	130±3	15	0	12.35	28.3	
Lead hydroxide	"	1.0	"	"	18.3	20.6	22.3	Prepd. from lead nitrate, changes to orange
Selenium	"	"	130±2	"	0	—	—	
Silver oxide	"	"	130±3	"	0.32	7.24	18.2	Prepd. from silver nitrate
Tungstic acid	"	"	"	"	0.55	1.56	3.66	Prepd. by acidic decomposition of sodium tungstate
Tungsten trioxide	"	"	"	45	3.66	8.88	14.1	Prepd. from tungstic acid
Cr-Co hydroxide	"	"	"	15	21.2	23.6	26.1	Prepd. from the mixture of chromium nitrate and cobalt nitrate

* Purity of about 98%.