



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107311838 A

(43)申请公布日 2017. 11. 03

(21)申请号 201710569600.3

(22)申请日 2017.07.13

(71)申请人 柳州丰康泰科技有限公司

地址 545600 广西壮族自治区柳州市鹿寨县鹿寨镇建中西路100号(工业园区内)

申请人 广西柳州化工控股有限公司

(72)发明人 欧韦福 陆承棣 杨泽群

(74)专利代理机构 柳州市荣久专利商标事务所(普通合伙) 45113

代理人 韦微

(51) Int. Cl.

C07C 23/04(2006.01)

C07C 17/093(2006.01)

C07C 17/383(2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54)发明名称

一种新的合成环丙基溴的方法

(57)摘要

本发明提供一种新的合成环丙基溴的方法,在保护剂的保护下,按一定比例加入溴化物、氨基环丙烷、酸性物质,控制好适宜的温度,再流加配制好的催化剂溶液,在酸性物和催化剂作用下,使溴化物与氨基环丙烷进行取代反应而得到环丙基溴,最后经过分层、水洗、减压蒸馏和精馏而得到纯度较高的环丙基溴产品。本发明原料易得,操作简单,产品产率较高,总收率达80%以上,纯度较高,达98%以上,成本较低,环境友好,能够避免使用氯化亚砷、氧化汞、溴素等有害化学品,具有安全性高,利于工业化大规模生产等优点。

1. 一种新的合成环丙基溴的方法,其特征在於:在保护剂的保护下,按一定比例加入溴化物、氨基环丙烷、酸性物质和催化剂,全部物质加完后再继续反应1~2h,加入各种物质的过程和反应的过程中,控制温度在-20℃~30℃,得到环丙基溴混合溶液,最后经过分离、水洗、减压蒸馏和精馏得到环丙基溴;

所述的溴化物为溴化钾、溴化钠、溴化钙、溴化镁、溴化锂、溴化铜、溴化铁、溴化亚铜和溴化亚铁中至少一种;

所述的保护剂为甲醇、乙醇、甲醚、乙醚、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、二氯甲烷、四氯乙烷和二氯乙烷中至少一种;

所述的酸性物质为甲酸、乙酸、氢溴酸、硝酸、亚硝酸、盐酸、硫酸和磷酸中至少一种;

所述的催化剂为有机金属盐,碱金属和碱土金属的亚硝酸盐中至少一种,包括但不限于亚硝酸钾、亚硝酸钠、亚硝酸铁、亚硝酸钙、亚硝酸铜和亚硝酸镁;

所述的溴化物与氨基环丙烷的摩尔比为1~5:1;所述的保护剂与氨基环丙烷的摩尔比为1~5:1;所述的酸性物质与氨基环丙烷的摩尔比为1~5:1;所述的催化剂与氨基环丙烷的摩尔比为1~3:1。

2. 根据权利要求1所述的一种新的合成环丙基溴的方法,其特征在於:反应1~2h的过程中,取样水洗分层,取油相做气相色谱分析,当产物环丙基溴含量 $\geq 95\%$,原料氨基环丙烷含量 $\leq 1\%$ 时,终止反应。

3. 根据权利要求2所述的一种新的合成环丙基溴的方法,其特征在於:所述的减压蒸馏的真空度为0.090 MPa~0.095MPa。

4. 根据权利要求2或3所述的一种新的合成环丙基溴的方法,其特征在於:得到的环丙基溴的纯度大于98%。

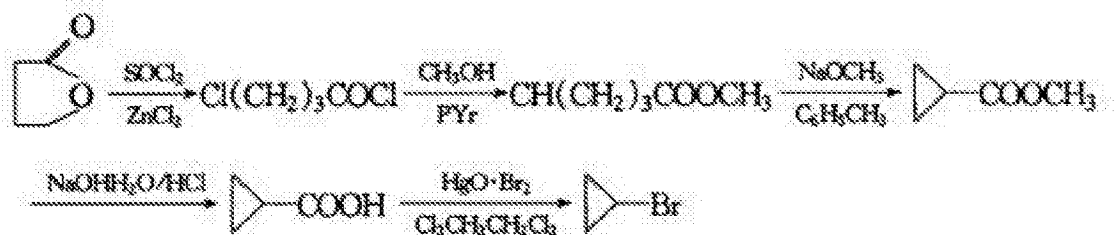
一种新的合成环丙基溴的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种新的合成环丙基溴的方法,属于精细化工技术领域。

背景技术

[0002] 环丙基溴是重要的药物合成中间体,可用于合成环丙沙星、恩罗沙星和斯帕沙星等多种含环丙基的药物及氟喹诺酮类广谱高效抗菌药物。目前主要研究和生产环丙基溴的方法,以丁内酯为起始原料,通过五步反应最终得到环丙基溴,反应式如下:



[0003] 该生产过程较长,生产收率低,并且使用催化剂和有害化学物质(如氯化亚砷、氧化汞、溴素等)较多,回收处理难度较大,处理不好会影响环境。

[0004] 有的厂家以环丙基甲酸为原料,以上述第五步反应进行生产,但也用到了氧化汞、溴素等危险化学品的原料。

[0005] 关于环丙基溴的制备国内外几乎没有人申请发明专利。国内的合成环丙基溴方面的报道也较少。

[0006] 张文楠等人在2000年《广州化工》第 28卷第4期提到,以γ-丁内酯为起始原料,通过改变工艺条件和选用相转移催化剂使新工艺三步即可合成出医药中间体环丙基溴,与原五步法合成工艺相比,不但缩短了工艺流程,易于工业化生产,而且使总收率由32%提高到45%,但其成本很高,产率还是较低,并且还是用到氧化汞、溴素等危险化学品。

[0007] 张文楠等人在《中国医药工业杂志》,2004,35(10)上提到,以γ-丁内酯为原料,用氯化亚砷氯化后无需分离直接用甲醇酯化,所制得的γ-氯丁酸甲酯在季铵盐类相转移催化剂作用下闭环、水解得到的环丙烷甲酸再经脱羧和溴化反应得环丙基溴(溴代环丙烷),总收率59%,虽然收率有所进步,但还是存在成本高,产率较低,使用氧化汞、溴素等危险化学品的情况。

发明内容

[0008] 本发明要解决的技术问题是:提供一种新的合成环丙基溴的方法,该方法原料易得,操作简单,产品产率较高,总收率达80%以上,纯度较高,成本较低,环境友好,能够避免使用氯化亚砷、氧化汞、溴素等有害化学品,克服了上述生产中的低收率、高成本、环境不好等不利情况。

[0009] 解决上述技术问题的技术方案是:一种新的合成环丙基溴的方法,在保护剂的保护下,按一定比例加入溴化物、氨基环丙烷、酸性物质和催化剂,全部物质加完后再继续反应1~2h,加入各种物质的过程和反应的过程中,控制温度在-20℃~30℃,得到环丙基溴混

合溶液,最后经过分离、水洗、减压蒸馏和精馏得到环丙基溴;

所述的溴化物为氯化钾、氯化钠、氯化钙、氯化镁、氯化锂、氯化铜、氯化铁、氯化亚铜和氯化亚铁中至少一种;

所述的保护剂为甲醇、乙醇、甲醚、乙醚、乙酸乙酯、碳酸二甲酯、二氯甲烷、四氯乙烷和二氯乙烷中至少一种;

所述的酸性物质为甲酸、乙酸、氢溴酸、硝酸、亚硝酸、盐酸、硫酸和磷酸中至少一种;

所述的催化剂为有机金属盐,碱金属和碱土金属的亚硝酸盐中至少一种,包括但并不限于亚硝酸钾、亚硝酸钠、亚硝酸铁、亚硝酸钙、亚硝酸铜和亚硝酸镁;

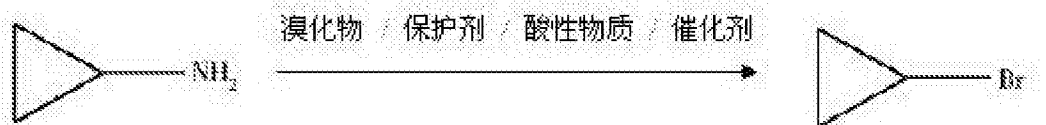
所述的溴化物与氨基环丙烷的摩尔比为1~5:1;所述的保护剂与氨基环丙烷的摩尔比为1~5:1;所述的酸性物质与氨基环丙烷的摩尔比为1~5:1;所述的催化剂与氨基环丙烷的摩尔比为1~3:1。

[0010] 本发明的进一步技术方案是:反应1~2h的过程中,取样水洗分层,取油相做气相色谱分析,当产物环丙基溴含量 $\geq 95\%$,原料氨基环丙烷含量 $\leq 1\%$ 时,终止反应。

[0011] 所述的减压蒸馏的真空度为0.090MPa~0.095MPa。

[0012] 得到的环丙基溴的纯度大于98%。

[0013] 本发明之一种新的合成环丙基溴的方法,其反应式如下:



[0014] 使用本发明方法,环丙基溴收率可达到80%以上。与现有的合成环丙基溴方法相比,本发明具有如下有益效果:

(1)、本发明避免使用氯化亚砷、氧化汞、溴素等危险或有害化学品,成本较低,环境友好。

[0015] (2)、本发明原料易得,操作简单,产品产率较高,收率达80%以上,纯度较高,都在98%以上,进而使得生产成本较低,有利于工业化大规模生产。

[0016] (3)、本发明保护剂可重复多次利用,不影响产率,大幅度降低了生产成本。

[0017] (4)、本发明制备环丙基溴产品的方法更简便,温度要求不高,容易操作。

具体实施方式

[0018] 一种新的合成环丙基溴的方法,在保护剂的保护下,按一定比例加入溴化物、氨基环丙烷、酸性物质,控制好适宜的温度,再流加配制好的催化剂溶液,在酸性物和催化剂作用下,使溴化物与氨基环丙烷进行取代反应而得到环丙基溴,最后经过分层、水洗、减压蒸馏和精馏而得到纯度较高的环丙基溴产品。

[0019] 实施例1:

(1)、按四氯乙烷与氨基环丙烷的摩尔比3:1,计算好四氯乙烷的用量,将四氯乙烷加入反应釜中,开动搅拌,打开反应釜夹套冷却盐水进行降温,控制反应釜温度在 -10°C ~ 20°C 。

[0020] (2)按氯化钠与氨基环丙烷的摩尔比为1.5:1,计算好氯化钠和氨基环丙烷用量,先将氯化钠投入加有四氯乙烷并控制好温度的反应釜内,然后缓慢加入计算好的氨基环丙烷,保持反应釜温度在 -10°C ~ 20°C 。

[0021] (3)、按盐酸与氨基环丙烷的摩尔比为2:1,计算好盐酸的用量,配制成含盐酸30% (重量比)的水溶液,然后按乙酸与氨基环丙烷的摩尔比为2:1,计算好乙酸的用量,加入到盐酸水溶液中配制成酸性物质混合液,再缓慢流加进反应釜,保持反应釜温度在 $-10^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$,流加完酸性物质混合液,开大冷却盐水进行降温,把反应釜温度降低到 $-20^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$,观察并记录温度情况。

[0022] (4)、按亚硝酸钠与氨基环丙烷的摩尔比为1.5:1,计算好亚硝酸钠用量,用水配制成溶液,使亚硝酸钠含量为25% (重量比),然后缓慢滴加进反应釜,保持反应釜温度在 $-20^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$,观察并记录温度情况。

[0023] (5)、加完亚硝酸钠后,继续反应1~2h,在1~2h的反应过程中取小样水洗分层,取油相做气相色谱分析,当产物环丙基溴含量 $\geq 95\%$,原料氨基环丙烷含量 $\leq 1\%$ 时,终止反应,把反应釜温度缓慢升温到 20°C 。

[0024] (6)、停止搅拌,静置分层10~30分钟,通过观察反应釜底视镜将油相与液相分离,分离出的油相为四氯乙烷与环丙基溴产物,经过两次水洗后用氮气压入蒸馏釜内。

[0025] (7)、利用蒸馏釜对含有四氯乙烷与环丙基溴产物进行减压蒸馏,真空度 $0.090\sim 0.095\text{MPa}$ 间,通过控制蒸馏温度将环丙基溴产品与四氯乙烷分开,四氯乙烷可循环使用,粗产品环丙基溴再用真空吸入精馏装置,通过进一步精馏可得到纯度98.6%的环丙基溴产品,收率为84%。

[0026] 实施例2:

(1)、按二氯甲烷与氨基环丙烷的摩尔比2.5:1,计算好二氯甲烷的用量,将二氯甲烷加入反应釜中,开动搅拌,打开反应釜夹套冷却盐水进行降温,控制反应釜温度在 $0^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

[0027] (2)按溴化钾与氨基环丙烷的摩尔比为2:1,计算好溴化钾和氨基环丙烷用量,先将溴化钾投入加有二氯甲烷并控制好温度的反应釜内,然后缓慢加入计算好的氨基环丙烷,保持反应釜温度在 $0^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ 。

[0028] (3)、按硫酸与氨基环丙烷的摩尔比为2:1,计算好硫酸的用量,配制成含硫酸30% (重量比)的水溶液,然后按乙酸与氨基环丙烷的摩尔比为2.5:1,计算好乙酸的用量,加入到硫酸水溶液中配制成酸性物质混合液,再缓慢流加进反应釜,保持反应釜温度在 $0^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$,流加完酸性物质混合液,开大冷却盐水进行降温,把反应釜温度降低到 $-10^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$,观察并记录温度情况。

[0029] (4)、按亚硝酸钾与氨基环丙烷的摩尔比为2:1,计算好亚硝酸钾用量,用水配制成溶液,使亚硝酸钾含量为25% (重量比),然后缓慢滴加进反应釜,保持反应釜温度在 $-10^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$,观察并记录温度情况。

[0030] (5)、加完亚硝酸钾后,继续反应1~2h,在1~2h的反应过程中取小样水洗分层,取油相做气相色谱分析,当产物环丙基溴含量 $\geq 95\%$,原料氨基环丙烷含量 $\leq 1\%$ 时,终止反应,把反应釜温度缓慢升温到 20°C 。

[0031] (6)、停止搅拌,静置分层10~30分钟,通过观察反应釜底视镜将油相与液相分离,分离出的油相为二氯甲烷与环丙基溴产物,经过两次水洗后用氮气压入蒸馏釜内。

[0032] (7)、利用蒸馏釜对含有二氯甲烷与环丙基溴产物进行减压蒸馏,真空度 $0.090\sim 0.095\text{MPa}$ 间,通过控制蒸馏温度将环丙基溴产品与二氯甲烷分开,二氯甲烷可循环使用,粗产品环丙基溴再用真空吸入精馏装置,通过进一步精馏可得到纯度98.5%的环丙基溴产品,

收率为82%。

[0033] 实施例3:

(1)、按二氯乙烷与氨基环丙烷的摩尔比2:1,计算好二氯乙烷的用量,将二氯乙烷加入反应釜中,开动搅拌,打开反应釜夹套冷却盐水进行降温,控制反应釜温度在0℃~20℃。

[0034] (2)按溴化亚铜与氨基环丙烷的摩尔比为1.2:1,计算好溴化亚铜和氨基环丙烷用量,先将溴化亚铜投入加有二氯乙烷并控制好温度的反应釜内,然后缓慢加入计算好的氨基环丙烷,保持反应釜温度在0℃~20℃。

[0035] (3)、按氢溴酸与氨基环丙烷的摩尔比为2:1,计算好氢溴酸的用量,配制成含氢溴酸30%(重量比)的水溶液,然后按乙酸与氨基环丙烷的摩尔比为3:1,计算好乙酸的用量,加入到氢溴酸水溶液中配制成酸性物质混合液,再缓慢流加进反应釜,保持反应釜温度在0℃~20℃,流加完酸性物质混合液,开大冷却盐水进行降温,把反应釜温度降低到-10℃~5℃,观察并记录温度情况。

[0036] (4)、按亚硝酸铜与氨基环丙烷的摩尔比为1.6:1,计算好亚硝酸铜用量,用水配制成溶液,使亚硝酸铜含量为25%(重量比),然后缓慢滴加进反应釜,保持反应釜温度在-10℃~5℃,观察并记录温度情况。

[0037] (5)、加完亚硝酸铜后,继续反应1~2h,在1~2h的反应过程中取小样水洗分层,取油相做气相色谱分析,当产物环丙基溴含量 $\geq 95\%$,原料氨基环丙烷含量 $\leq 1\%$ 时,终止反应,把反应釜温度缓慢升温到20℃。

[0038] (6)、停止搅拌,静置分层10~30分钟,通过观察反应釜底视镜将油相与液相分离,分离出的油相为二氯乙烷与环丙基溴产物,经过两次水洗后用氮气压入蒸馏釜内。

[0039] (7)、利用蒸馏釜对含有二氯甲烷与环丙基溴产物进行减压蒸馏,真空度0.090~0.095MPa间,通过控制蒸馏温度将环丙基溴产品与二氯乙烷分开,二氯乙烷可循环使用,粗产品环丙基溴再用真空吸入精馏装置,通过进一步精馏可得到纯度98.1%的环丙基溴产品,收率为81%。