



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116874411 A

(43) 申请公布日 2023. 10. 13

(21) 申请号 202310859090.9

(22) 申请日 2023.07.13

(71) 申请人 西安欧得光电材料有限公司

地址 710065 陕西省西安市高新区毕原二路9号新通科技产业园4幢4层

(72) 发明人 任莺歌 郭随林 刘英锋 郭红梅

(74) 专利代理机构 北京科家知识产权代理事务所(普通合伙) 11427

专利代理师 赵莹子

(51) Int. Cl.

C07D 209/88 (2006.01)

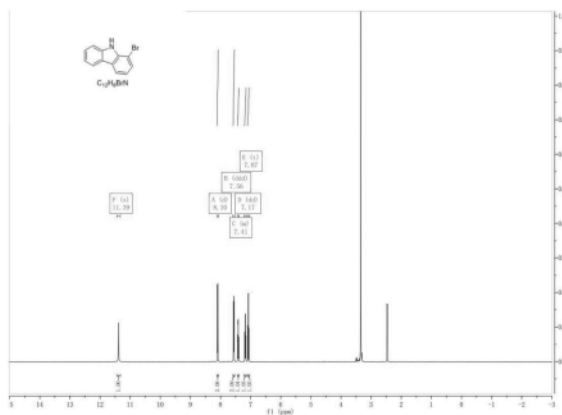
权利要求书2页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种1-溴咪唑的合成方法

(57) 摘要

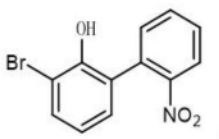
本发明公开了一种1-溴咪唑的合成方法,以市场易购买和已经量产的反应原料邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚为起始原料来制备,通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,接着用三氟甲磺酸酐将化合物a2的胺基制备成磺酰胺化合物a3,最后在对甲苯磺酸的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴咪唑,反应处理过程污染小,规模制备成本低,可实现工业化大批量放大生产。



1. 一种1-溴咔唑的合成方法,其特征在于,包括以下四个步骤:

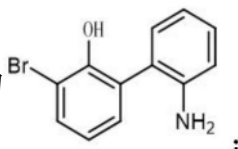
步骤1:邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,邻

硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚的当量比为1:1~1.1,化合物a1的结构式为



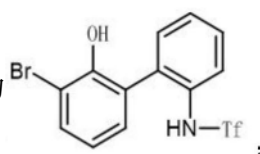
步骤2:将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,化合物a1与铁粉的当量比为1:

7~8,化合物a2的结构式为



步骤3:化合物a2与三氟甲磺酸酐反应制备成化合物a3,化合物a2与三氟甲磺酸酐的当

量比为1:1~1.2,化合物a3的结构式为



步骤4:在对甲苯磺酸的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴咔唑,化合物a3与对甲苯磺酸的当量比为1:1.8~2.2。

2. 根据权利要求1所述的一种1-溴咔唑的合成方法,其特征在于,所述步骤1具体为:将邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚加入反应瓶内,再加入二氧六环和水,开启搅拌后加入磷酸钾,体系用氩气置换后加入二乙酰丙酮镍、DPPF和CuCl,再用氩气置换后升温到回流90℃~92℃保温反应6h~8h至邻硝基苯硼酸反应完全,得化合物a1,所述邻硝基苯硼酸与二氧六环和水的用量比为0.5mol:800mL:200mL,邻硝基苯硼酸与磷酸钾、二乙酰丙酮镍、DPPF和CuCl的当量比为1:1.5:0.0025:0.005:0.05。

3. 根据权利要求2所述的一种1-溴咔唑的合成方法,其特征在于,所述化合物a1的后处理为:将反应液反应完毕后先静置分液,上层有机相减压浓缩干后加入甲苯溶解,有机相再用水洗涤去除残留盐类,然后加入干燥剂干燥,将甲苯有机相过滤去除干燥剂后减压浓缩干甲苯,再用乙醇结晶得到微黄色固体化合物a1。

4. 根据权利要求1所述的一种1-溴咔唑的合成方法,其特征在于,所述步骤2具体为:将化合物a1加入到甲醇溶液中,再加入氯化铵,升温到55℃~62℃之间,然后滴入浓盐酸后开始分批少量多次地加入Fe粉至化合物a1反应完全,得化合物a2,所述化合物a1与甲醇的用量比0.4mol:840mL,化合物a1与氯化铵和浓盐酸的当量比为1:5:0.05。

5. 根据权利要求4所述的一种1-溴咔唑的合成方法,其特征在于,所述化合物a2的后处理为:反应完成后降温到20℃~30℃,过硅藻土漏斗,收集滤液,滤液减压浓缩干后加入乙酸乙酯溶解再用水洗涤有机相将残留无机盐洗涤去除,然后将乙酸乙酯有机相过硅胶漏斗去除掉残留少量的铁盐后将乙酸乙酯相减压浓缩干;然后用石油醚打浆分散得到类白色固体粉末化合物a2。

6. 根据权利要求1所述的一种1-溴咔唑的合成方法,其特征在于,所述步骤3具体为:氩气保护下,向三口瓶内加入化合物a2,加入二氯甲烷搅拌溶解,再加入吡啶,然后将体系降温到-10℃~0℃之间,搅拌下缓慢向上述二氯甲烷体系内滴入三氟甲磺酸酐,控制反应温

度在 $-10^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 之间,滴加完后再保温反应 $1\text{h}\sim 2\text{h}$ 至化合物a2反应完全,得化合物a3;化合物a2与二氯甲烷的用量比为 $0.3\text{mol}:500\text{mL}$,化合物a2与吡啶的当量比为 $1:1.2$ 。

7. 根据权利要求6所述的一种1-溴咪唑的合成方法,其特征在于,所述化合物a3的后处理为:反应确认完成后将反应液加入水中,分液,再用水将二氯甲烷相洗涤到中性后减压浓缩干得浅灰色固体化合物a3。

8. 根据权利要求1所述的一种1-溴咪唑的合成方法,其特征在于,所述步骤4具体为:取化合物a3加入二甲苯溶液中,再加入对甲苯磺酸,开启搅拌后将体系升温到回流,保温反应 $15\text{h}\sim 20\text{h}$ 至化合物a3反应彻底,得1-溴咪唑,化合物a3与二甲苯溶液的用量比为 $0.25\text{mol}:400\text{mL}$ 。

9. 根据权利要求8所述的一种1-溴咪唑的合成方法,其特征在于,所述1-溴咪唑的后处理为:反应完成后降温到 $20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$,向体系内加入水,将对甲苯磺酸溶解后分液,二甲苯有机相继续水洗 $2\sim 3$ 次使对甲苯磺酸洗涤去除充分,有机相水洗完成后加入无水硫酸钠干燥,干燥好有机相过硅胶柱去除掉大极性杂质后将过柱液减压浓缩干得到粘稠物粗品,粗品再用正庚烷重结晶得到微黄色至类白色固体粉末1-溴咪唑。

一种1-溴咪唑的合成方法

技术领域

[0001] 本发明属于有机化学合成技术领域,具体涉及一种1-溴咪唑的合成方法。

背景技术

[0002] 咪唑及咪唑的各种取代中间体是精细化工领域常用的重要中间体,尤其是OLED领域。就目前技术而言,咪唑的2位,3位和4位溴取代物目前市场上均实现了量化生产制备,唯独1位溴取代物还没有实现工业化大批量制备。现阶段市场上能购买到的1-溴咪唑均来自实验室的小批量生产,且价格昂贵,使得用1-溴咪唑做中间体的很多OLED材料的使用和量化推广受到限制。

[0003] 目前1-溴咪唑的实验室主流合成方法是用邻溴苯肼盐酸与环己酮通过费舍尔吡啶合环法合成吡啶后再经过DDQ氧化脱氢来制备1-溴咪唑。该方法原材料易得但是第二步DDQ脱氢转化率很低,且将DDQ副产物要从体系分离开来非常困难,致使生产推广大大受到限制,且处理DDQ过程对环境污染很严重,限制了该方法的工业化应用。另一个方法是通过2-硝基-3'-溴联苯通过Cadogan反应制备,但此方法主要生成异构体3-溴咪唑,而目标化合物1-溴咪唑较少,且产物分离困难,不适合大量生产制备,很少使用。其他方法还有报道用3,6-二叔丁基咪唑经溴代到1位后再用路易斯酸脱去两叔丁基的方法,但是该方法在溴代过程中二取代不易控制,路易斯酸脱除叔丁基时反应操作稳定性不高,未得到实用性推广;另有公开号为CN107325037A的专利公开了一溴咪唑的制法,采用邻碘苯胺与邻溴碘苯先钯催化偶联,再钯催化闭环制备得到。该过程中大量使用钯,大规模生产时成本降低难实现,未得到实际应用推广。

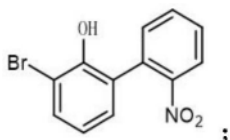
[0004] 综上所述,现有合成1-溴咪唑的方法难实现工业化大批量放大生产,产物纯化困难,收率低,反应处理过程污染重,使用大量贵金属催化剂,规模制备成本降低困难,因此研究一种新型的1-溴咪唑合成方法很有市场前景。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服上述现有技术的不足,提供了一种1-溴咪唑的合成方法。

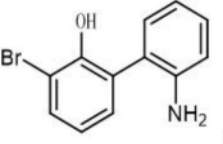
[0006] 为了解决技术问题,本发明的技术方案是:一种1-溴咪唑的合成方法,包括以下四个步骤:

[0007] 步骤1:邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚的当量比为1:1~1.1,化合物a1的结构式为



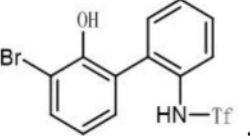
[0008] 步骤2:将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,化合物a1与铁粉的当量比

为1:7~8,化合物a2的结构式为



[0009] 步骤3:化合物a2与三氟甲磺酸酐反应制备成化合物a3,化合物a2与三氟甲磺酸酐

的当量比为1:1~1.2,化合物a3的结构式为



[0010] 步骤4:在对甲苯磺酸的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴咪唑,化合物a3与对甲苯磺酸的当量比为1:1.8~2.2。

[0011] 优选的,所述步骤1具体为:将邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚加入反应瓶内,再加入二氧六环和水,开启搅拌后加入磷酸钾,体系用氩气置换后加入二乙酰丙酮镍、DPPF和CuCl,再用氩气置换后升温到回流90℃~92℃保温反应6h~8h至邻硝基苯硼酸反应完全,得化合物a1,所述邻硝基苯硼酸与二氧六环和水的用量比为0.5mol:800mL:200mL,邻硝基苯硼酸与磷酸钾、二乙酰丙酮镍、DPPF和CuCl的当量比为1:1.5:0.0025:0.005:0.05。

[0012] 优选的,所述化合物a1的后处理为:将反应液反应完毕后先静置分液,上层有机相减压浓缩干后加入甲苯溶解,有机相再用水洗涤去除残留盐类,然后加入干燥剂干燥,将甲苯有机相过滤去除干燥剂后减压浓缩干甲苯,再用乙醇结晶得到微黄色固体化合物a1。

[0013] 优选的,所述步骤2具体为:将化合物a1加入到甲醇溶液中,再加入氯化铵,升温到55℃~62℃之间,然后滴入浓盐酸后开始分批少量多次地加入Fe粉至化合物a1反应完全,得化合物a2,所述化合物a1与甲醇的用量比0.4mol:840mL,化合物a1与氯化铵和浓盐酸的当量比为1:5:0.05。

[0014] 优选的,所述化合物a2的后处理为:反应完成后降温到20℃~30℃,过硅藻土漏斗,收集滤液,滤液减压浓缩干后加入乙酸乙酯溶解再用水洗涤有机相将残留无机盐洗涤去除,然后将乙酸乙酯有机相过硅胶漏斗去除掉残留少量的铁盐后将乙酸乙酯相减压浓缩干;然后用石油醚打浆分散得到类白色固体粉末化合物a2。

[0015] 优选的,所述步骤3具体为:氩气保护下,向三口瓶内加入化合物a2,加入二氯甲烷搅拌溶解,再加入吡啶,然后将体系降温到-10℃~0℃之间,搅拌下缓慢向上述二氯甲烷体系内滴入三氟甲磺酸酐,控制反应温度在-10℃~0℃之间,滴加完后再保温反应1h~2h至化合物a2反应完全,得化合物a3;化合物a2与二氯甲烷的用量比为0.3mol:500mL,化合物a2与吡啶的当量比为1:1.2。

[0016] 优选的,所述化合物a3的后处理为:反应确认完成后将反应液加入水中,分液,再用水将二氯甲烷相洗涤到中性后减压浓缩干得浅灰色固体化合物a3。

[0017] 优选的,所述步骤4具体为:取化合物a3加入二甲苯溶液中,再加入对甲苯磺酸,开启搅拌后将体系升温到回流,保温反应15h~20h至化合物a3反应彻底,得1-溴咪唑,化合物a3与二甲苯溶液的用量比为0.25mol:400mL。

[0018] 优选的,所述1-溴咪唑的后处理为:反应完成后降温到20℃~30℃,向体系内加入水,将对甲苯磺酸溶解后分液,二甲苯有机相继续水洗2~3次使对甲苯磺酸洗涤去除充分,有机相水洗完成后加入无水硫酸钠干燥,干燥好有机相过硅胶柱去除掉大极性杂质后将过

柱液减压浓缩干得到粘稠物粗品,粗品再用正庚烷重结晶得到微黄色至类白色固体粉末1-溴咪唑。

[0019] 与现有技术相比,本发明的优点在于:

[0020] (1) 本发明公开了1-溴咪唑的合成方法,以市场易购买和已经量产的反应原料邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚为起始原料来制备,通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,接着用三氟甲磺酸酐将化合物a2的胺基制备成磺酰胺化合物a3,最后在对甲苯磺酸的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴咪唑,反应处理过程污染小,规模制备成本低,可实现工业化大批量放大生产;

[0021] (2) 本发明公开了一种全新的1-溴咪唑的合成方法,通过对甲苯磺酸使2-三氟甲磺酰胺基-2'-羟基-3'-溴-联苯进行分子内脱水得到1-溴咪唑,该反应过程不易生成异构体,并且易于纯化,收率高;

[0022] (3) 本发明合成过程避免大量使用钯等贵金属催化剂,有效降低成本,综合效益提升;本发明合成过程避免了污染大的氧化剂DDQ的使用,降低了副产物对环境的污染,产物品质更好;

[0023] (4) 本发明各步骤后处理过程较简单,收率高,有工业化生产潜力。

附图说明

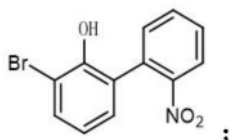
[0024] 图1、本发明制备所得1-溴咪唑核磁谱图。

具体实施方式

[0025] 以下结合具体实施例对本发明进行说明,所用的原材料、溶剂和催化剂均为常规市售产品,以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。

[0026] 本发明公开了一种1-溴咪唑的合成方法,包括以下四个步骤:

[0027] 步骤1:邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚的当量比为1:1~1.1,化合物a1的结构式为



[0028] 步骤2:将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,化合物a1与铁粉的当量比

为1:7~8,化合物a2的结构式为

[0029] 步骤3:化合物a2与三氟甲磺酸酐反应制备成化合物a3,化合物a2与三氟甲磺酸酐

的当量比为1:1~1.2,化合物a3的结构式为

[0030] 步骤4:在对甲苯磺酸的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴咪唑,

化合物a3与对甲苯磺酸的当量比为1:1.8~2.2。

[0031] 优选的,所述步骤1具体为:将邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚加入反应瓶内,再加入二氧六环和水,开启搅拌后加入磷酸钾,体系用氩气置换后加入二乙酰丙酮镍、DPPF和CuCl,再用氩气置换后升温到回流90℃~92℃保温反应6h~8h至邻硝基苯硼酸反应完全,得化合物a1,所述邻硝基苯硼酸与二氧六环和水的用量比为0.5mol:800mL:200mL,邻硝基苯硼酸与磷酸钾、二乙酰丙酮镍、DPPF和CuCl的当量比为1:1.5:0.0025:0.005:0.05。

[0032] 优选的,所述化合物a1的后处理为:将反应液反应完毕后先静置分液,上层有机相减压浓缩干后加入甲苯溶解,有机相再用水洗涤去除残留盐类,然后加入干燥剂干燥,将甲苯有机相过滤去除干燥剂后减压浓缩干甲苯,再用乙醇结晶得到微黄色固体化合物a1。

[0033] 优选的,所述步骤2具体为:将化合物a1加入到甲醇溶液中,再加入氯化铵,升温到55℃~62℃之间,然后滴入浓盐酸后开始分批少量多次地加入Fe粉至化合物a1反应完全,得化合物a2,所述化合物a1与甲醇的用量比0.4mol:840mL,化合物a1与氯化铵和浓盐酸的当量比为1:5:0.05。

[0034] 优选的,所述化合物a2的后处理为:反应完成后降温到20℃~30℃,过硅藻土漏斗,收集滤液,滤液减压浓缩干后加入乙酸乙酯溶解再用水洗涤有机相将残留无机盐洗涤去除,然后将乙酸乙酯有机相过硅胶漏斗去除掉残留少量的铁盐后将乙酸乙酯相减压浓缩干;然后用石油醚打浆分散得到类白色固体粉末化合物a2。

[0035] 优选的,所述步骤3具体为:氩气保护下,向三口瓶内加入化合物a2,加入二氯甲烷搅拌溶解,再加入吡啶,然后将体系降温到-10℃~0℃之间,搅拌下缓慢向上述二氯甲烷体系内滴入三氟甲磺酸酐,控制反应温度在-10℃~0℃之间,滴加完后保温反应1h~2h至化合物a2反应完全,得化合物a3;化合物a2与二氯甲烷的用量比为0.3mol:500mL,化合物a2与吡啶的当量比为1:1.2。

[0036] 优选的,所述化合物a3的后处理为:反应确认完成后将反应液加入水中,分液,再用水将二氯甲烷相洗涤到中性后减压浓缩干得浅灰色固体化合物a3。

[0037] 优选的,所述步骤4具体为:取化合物a3加入二甲苯溶液中,再加入对甲苯磺酸,开启搅拌后将体系升温到回流,保温反应15h~20h至化合物a3反应彻底,得1-溴咪唑,化合物a3与二甲苯溶液的用量比为0.25mol:400mL。

[0038] 优选的,所述1-溴咪唑的后处理为:反应完成后降温到20℃~30℃,向体系内加入水,将对甲苯磺酸溶解后分液,二甲苯有机相继续水洗2~3次使对甲苯磺酸洗涤去除充分,有机相水洗完成后加入无水硫酸钠干燥,干燥好有机相过硅胶柱去除掉大极性杂质后将过柱液减压浓缩干得到粘稠物粗品,粗品再用正庚烷重结晶得到微黄色至类白色固体粉末1-溴咪唑。

[0039] 实施例1

[0040] 第1步化合物a1合成:将邻硝基苯硼酸83.46g (1eq) 和2,6-二溴苯酚132.24g (1.05eq) 加入反应瓶内,再加入二氧六环800mL,水200mL,开启搅拌后加入磷酸钾159g (1.5eq);体系用氩气置换后加入二乙酰丙酮镍0.32g (0.0025eq),DPPF 1.38g (0.005eq),CuCl 2.47g (0.05eq),再用氩气置换后升温到回流90℃~92℃保温反应6h~8h至邻硝基苯硼酸反应完全。反应液反应完毕后先静置分液,上层有机相减压浓缩干后加入甲苯溶解,有机相再用水洗涤去除残留盐类,然后加入干燥剂干燥。将甲苯有机相过滤去除干燥剂后减

压浓缩干甲苯,再用乙醇结晶得到微黄色固体120.5g,纯度98.4%,收率82.0%。LC-MS检测分子量:292.91。

[0041] 第2步化合物a2合成:将120.5g的化合物a1加入到840mL的甲醇溶液中,再加入氯化铵109.6g (5eq),升温到55℃~62℃之间,然后滴入2.0g (0.05eq)浓盐酸后开始分批少量多次地加入Fe粉160.2g (7eq)至化合物a1反应完全。反应完成后降温到20℃~30℃,过硅藻土漏斗,收集滤液。滤液减压浓缩干后加入乙酸乙酯溶解再用水洗涤有机相将残留盐洗涤去除。然后将乙酸乙酯有机相过硅胶漏斗去除掉残留少量的铁盐后将乙酸乙酯相减压浓缩干;然后用石油醚打浆分散得到类白色固体粉末79.0g,纯度99.2%,收率73.1%。LC-MS检测分子量:262.90。

[0042] 第3步化合物a3合成:氩气保护下,向1L三口瓶内加入化合物a2固体79.0g (1eq),加入二氯甲烷500mL搅拌溶解,再加入吡啶28.4g (1.2eq),然后将体系降温到-10℃~0℃之间。搅拌下缓慢向上述二氯甲烷体系内滴入三氟甲磺酸酐88.8g (1.05eq),控制反应温度在-10℃~0℃之间。滴加完后再保温反应1h~2h至化合物a2反应完全。反应确认完成后将反应液加入水中,分液,再用水将二氯甲烷相洗涤到中性后减压浓缩得a3,呈浅灰色固体,重114.8g,纯度95.3%,收率97.0%。LC-MS检测分子量:396.89。

[0043] 第4步1-溴咪唑合成:取化合物a399.0g (1eq)加入400mL二甲苯溶液中,再加入对甲苯磺酸86.1g (2eq),开启搅拌后将体系升温到回流(135℃~140℃)保温反应15h~20h至化合物a3反应彻底。反应完成后降温到20℃~30℃,向体系内加入水,将对价苯磺酸溶解后分液,二甲苯有机相继续水洗2~3次使对甲苯磺酸洗涤去除充分。有机相水洗完成后加入无水硫酸钠干燥,干燥好有机相过硅胶柱去除掉大极性杂质后将过柱液减压浓缩干得到粘稠物粗品。粗品再用正庚烷重结晶得到微黄色至类白色固体粉末,重48.0g,纯度98.7%,收率78.1%。LC-MS检测分子量:244.95。

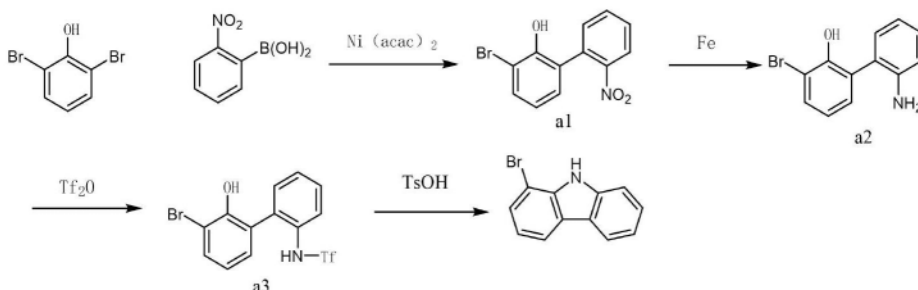
[0044] 如图1所示,为本实施例制备所得1-溴咪唑核磁谱图,NMR (400MHz,) δ 11.39 (s), 8.10 (d, J=7.7Hz), 7.56 (ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz), 7.44-7.38 (m), 7.17 (dd, J=11.4, 4.3Hz), 7.07 (t, J=7.7Hz)。

[0045] 参照实施例1,保持加料顺序、反应温度、反应时长、辅料料比等反应条件不变,对反应步骤1-4所涉及的关键物料摩尔当量做对比实验,进行数据采集和验证得到的实验数据如下表1所示。从下表1可以看出,关键物料的摩尔当量对反应结果有影响,但影响波动较小。

关键物料比	对应比例筛选	反应转化率/% (HPLC (254nm) /面积归一法)	收率 /%	反应对应产物纯度 (HPLC(254nm))/%
邻硝基苯硼酸: 2,6-二溴苯酚	1:1	91.4	79.5	96.8
	1:1.05	93.9	82	98.4
	1:1.1	92.7	83.6	98.9
	1:1.15	90.8	82.4	99.4
	1:1.2	86.6	80.3	99.3
a1: Fe 粉	1:1.5	78.6	66.3	95.4
	1:6	86.1	70.4	98.6
	1:7	90.5	70.9	99.2
	1:8	90.9	68.5	99.3
a2: Tf ₂ O	1:1	92.1	92.6	93.7
	1:1.05	94.7	97	95.3
	1:1.1	95.6	96.8	95.6
	1:1.15	95.8	96.2	96.3
a3: TsOH	1:1.6	87.8	71.3	98.1
	1:1.8	91.4	75.1	98.6
	1:2.0	93.9	78.1	98.7
	1:2.2	93.4	78.2	98.5
	1:2.4	92.7	77.6	98.7

[0047] 表1

[0048] 本发明设计反应历程如下:



[0049]

[0050] 本发明公开了1-溴色胺的合成方法,以市场易购买和已经量产的反应原料邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚为起始原料来制备,通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,接着用三氟甲磺酐(Tf₂O)将化合物a2的胺基制备成磺酰胺化合物a3,最后在对甲苯磺酸T₅OH的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴色胺,反应处理过程污染小,规模制备成本低,可实现工业化大批量放大生产。

[0051] 从合成路线设计及实验数据看,在a1合成过程中通过适当提高2,6-二溴苯酚当量能有效避免a1合成过程中另一位置溴再被反应取代而接上两分子的硝基苯的情形发生,因此该路线可以得到纯度较高的a1。在接下来的反应中,将a1进行硝基还原,胺基上三氟甲磺酐基,对甲苯磺酸脱水过程中,各反应环节均反应温和且选择性高,为保证1-溴色胺的品质提供了可靠的保证。该路线避免了目前工艺过程中会引起产物1-溴色胺内溴进一步参与其

他副反应的发生(如溴的脱去,产物继续经溴与产物内胺基反应等副反应)。

[0052] 本发明公开了1-溴咪唑的合成方法,以市场易购买和已经量产的反应原料邻硝基苯硼酸和2,6-二溴苯酚为起始原料来制备,通过镍催化的C-C偶联对接后得到化合物a1,将化合物a1用铁粉进行硝基还原得到化合物a2,接着用三氟甲磺酸酐将化合物a2的胺基制备成磺酰胺化合物a3,最后在对甲苯磺酸的催化下将化合物a3实现闭环制备得到目标产物1-溴咪唑,反应处理过程污染小,规模制备成本低,可实现工业化大批量放大生产。

[0053] 本发明公开了一种全新的1-溴咪唑的合成方法,通过对甲苯磺酸使2-三氟甲磺酰胺基-2' 羟基-3' -溴-联苯进行分子内脱水得到1-溴咪唑,该反应过程不易生成异构体,并且易于纯化,收率高。

[0054] 本发明合成过程避免大量使用钯等贵金属催化剂,有效降低成本,综合效益提升;本发明合成过程避免了污染大的氧化剂DDQ的使用,降低了副产物对环境的污染,产物品质更好。

[0055] 本发明各步骤后处理过程较简单,收率高,有工业化生产潜力。

[0056] 上面对本发明优选实施方式作了详细说明,但是本发明不限于上述实施方式,在本领域普通技术人员所具备的知识范围内,还可以在不脱离本发明宗旨的前提下做出各种变化。

[0057] 不脱离本发明的构思和范围可以做出许多其他改变和改型。应当理解,本发明不限于特定的实施方式,本发明的范围由所附权利要求限定。

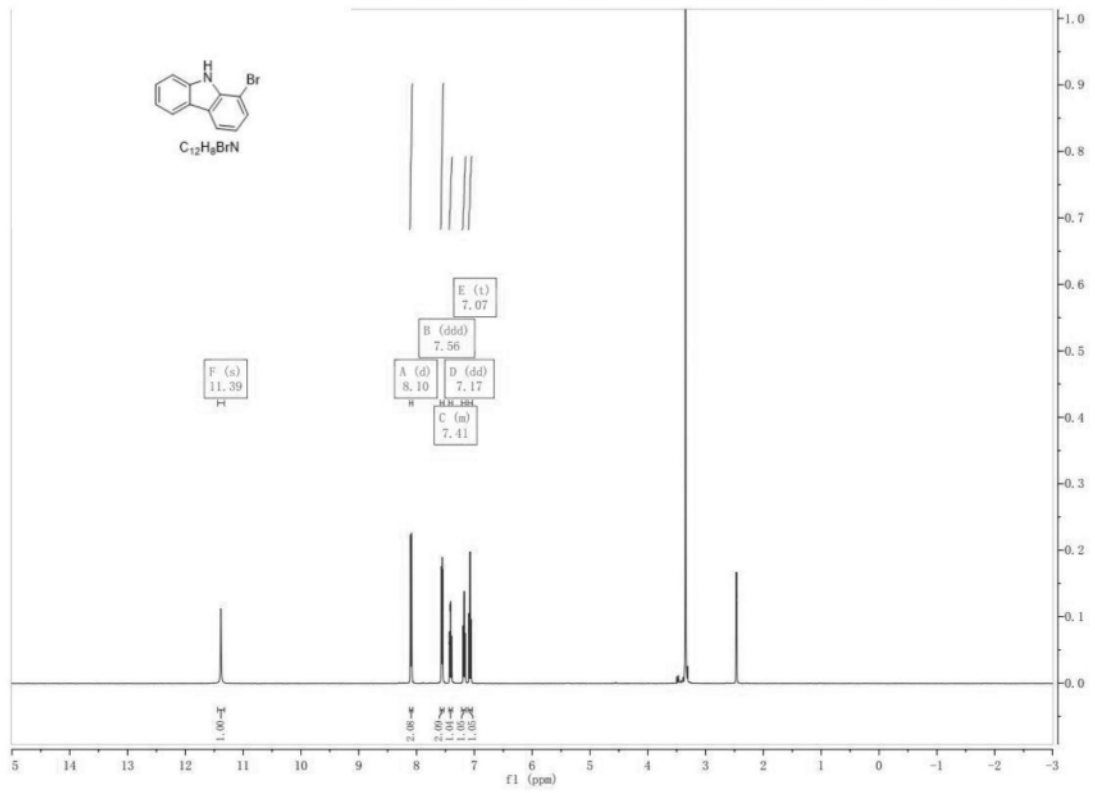


图1