



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01803842.5

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1164581C

[22] 申请日 2001.1.18 [21] 申请号 01803842.5

[30] 优先权

[32] 2000.1.18 [33] CU [31] 8/2000

[86] 国际申请 PCT/CU2001/000001 2001.1.18

[87] 国际公布 WO2001/053283 西 2001.7.26

[85] 进入国家阶段日期 2002.7.18

[71] 专利权人 化学生物活动中心

地址 古巴比亚克拉拉省

[72] 发明人 N·R·卡斯塔尼杜坎斯欧

T·E·盖坦普拉瑟勒斯

审查员 李彦涛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 唐晓峰

权利要求书 1 页 说明书 3 页

[54] 发明名称 2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的合成方法

[57] 摘要

本发明涉及一种获得和纯化 2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的新方法, 在一个反应步骤中以 2-硝基乙烯基呋喃为起始原料, 且保持高纯度和适当的产率。该过程包括从反应开始使用木炭直接溴化 2-硝基乙烯基呋喃, 随后中和和使用吡啶脱氢溴化, 最后结晶和用乙醇和木炭纯化得到的产物。应用新方法会减少获得终产物的时间, 反应变为吸热而不是放热, 可使操作人员工作容易且允许按比例地放大至更高的水平。该方法显著减少了反应中化学品的量, 其中一些是有毒的。也会减少过程对外界环境的负面影响, 如消除了释放溴蒸汽和其它物质到外界环境且残留液体减少一半。

1. 获得 2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的方法, 其中反应通过从反应开始使用木炭, 直接溴化 2-硝基乙烯基呋喃, 随后通过中和和用溶解在二硫化碳中的吡啶脱氢溴化, 最后结晶和用乙醇和木炭纯化得到的产物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中在二硫化碳中用溴与 2-硝基乙烯基呋喃摩尔关系为 1: 2 至 1: 2.6 的溴直接溴化 2-硝基乙烯基呋喃 1 至 3 小时, 温度控制在 20 至 60℃ 范围内, 使用木炭的量为 2-硝基乙烯基呋喃质量的 40-80%。

3. 根据权利要求 1 的方法, 其中中和和脱氢溴化反应在温度为 40-60℃ 进行。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中结晶通过在加热状态下过滤并在 -10 到 -25℃ 结晶滤液 10 至 15 小时。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中纯化通过加热状态下用乙醇溶解并加入木炭, 并且最后用乙醇和木炭重结晶此方法获得的晶体。

2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的合成方法

技术领域

本发明涉及化学领域。特别是获得 2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的新方法，由于该产物作为杀微生物剂具有广泛的活性，因此对人类和动物健康有益。

现有技术

2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃已由 Z. N. Nazarova 等人在 1972 年首次在世界范围内公开 (Z. N. Nazarova 1972 年在 Khim. Farm. Zh. 6(10) pp. 5-8 的“一些潜在生物活性的呋喃基硝基烯烃的合成方法”和 Z. N. Nazarova 等人 1972 年在 Zh. Org. Khim. 8(2), pp404-11 的“呋喃基硝基烯烃的物理化学性质和反应性”。) 研究有关获得非常高纯度形态的和高产率的该产物的方法，包括它的体外和体内的作用，以及含有所述产物的药物组合物，已有在先的描述 (加拿大专利 No. 2, 147, 594)。

发明的公开

本发明涉及一种获得 2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的新方法，其中反应持续的通过溴与悬浮在二硫化碳中的 2-硝基乙烯基呋喃直接反应。该步骤的新颖性就在于在合成过程中加入了木炭和降低了所需溶剂的用量。通常，木炭由于它的吸附性能被用作净化器。但是，在本发明中木炭作为反应的催化剂。这是一个新的发现。它具有创造性且不是显而易见的。在本发明方法的优选具体方案中，在二硫化碳中以摩尔比例为 1: 2 至 1: 2.6 直接溴化 2-硝基乙烯基呋喃 1 至 3 个小时，反应温度控制在 20 至 60℃，从反应开始，在反应中加入 2-硝基乙烯基呋喃质量的 40 至 80% 的木炭，中和之后用吡啶在 40 至 60℃ 脱氢溴化，然后用乙醇和木炭纯化产物。

加入木炭是有利的，因为反应不再放热，其证据是反应器的温度为常量且没有经过冷凝器和烧瓶放出的溴。

使用溶解在二硫化碳中的吡啶在很短时间内中和和脱氢溴化包含在反应混合物中的 2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃，且没有危险因为温度没有升高

到任何很大的范围。

这一步骤完成后，将产物在加热状态下过滤，并将滤液在-10至-25℃之间结晶10-15小时。该粗产物的纯度(95%)高于现有技术得到的产物纯度(80%)。

粗产物的结晶通过用乙醇热溶解和加入木炭纯化，最后用乙醇重结晶获得晶体。

在反应步骤中气体吸收装置连接在反应器上是为了吸收释放出的可形成氢溴酸的溴化氢。这样，它不会释放到外界环境中并且可以被截留和市售。因此，使用本发明的方法与现有技术相比残留物的体积显著减少(一半)。此外，这样的残留物由于它们经过低水平的溴污染，所以可以用脱水器回收和再利用。用该新方法省去了蒸馏过量二硫化碳(通常含有溴)的步骤，这样减少了通常的过程且无需处理过度的残留物。

纯化之后的产物与现有技术得到的产物相同，(Z)-2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃，但是纯度高于99%。

实施例

实施例1：使用2摩尔规模采用本发明的方法进行了五个平行试验。表1表示所述平行试验得到的结果。

表1

合成编号	粗产率%	粗产物纯度%	纯产物纯度%	杂质%
1	52.91	95.26	99.26	未发现
2	74.70	99.33	99.45	未发现
3	53.45	96.77	99.57	0.05
4	77.39	96.67	99.05	0.3
5	65.76	95.75	99.05	0.6

注意：在文献中描述的以前的方法合成的粗产物的纯度百分比是80，且该方法的液体残留物的体积是0.7升，比在先报告的方法减少一半。

简述本解决方案的技术优点：

-在本质上减少了获得2-溴-5-(2-溴-2-硝基乙烯基)-呋喃的总时间，因为省去了蒸馏步骤，所以中和步骤中的时间显著减少。

-溶剂的量减少了,其结果是降低了生产的成本。

-降低了负面的环境影响,如游离的溴没有从反应器中释放出来且残留液体减少一半。

-将反应从放热转变吸热可以更安全地实施且按比例的增加至更高的水平是容易的。

-终产物的纯度是优等的。