

THE WORLD ENCYCLOPEDIA OF
PRODUCE METHOD OF MEDICINE

世界有机药物
专利制备方法大全

①

科学技术文献出版社

DF-31/11
DE-5-23

世界有机药物 专利制备方法大全

第一卷

主 编:王书勤
副主编:彭家刚 杨瑞芬 熊丹琨
编 委:林 杰 王 红 李弘弢
何玉珍 朱芝兰 谢 云
李惠芬

科学技术文献出版社

(京)新登字 130 号

内 容 简 介

本书是以有机药物合成制备方法为内容的大型工具书,根据世界各国有有机药物专利文献。按国际规范的药理分类次第编写。全书对每种有机药物历史上发表过的专利制备方法给予收录归纳,并以首次临床应用或主要临床应用为主进行分类编排。其中对起始原料或主要原材料不同的化学反应,均按不同制备工艺路线分别罗列;对起始原料或主要原材料相同的化学反应,虽然反应条件不同,如温度、压力、催化剂、溶剂等,都作为一种方法,取其代表性较强的文献予以介绍,其他则列出相应参考文献,供读者检索借鉴。

本书具有简捷、全面、准确、实用的特点,是从事医药化工及相关化工行业的科技工作者教学、科研、生产的重要参考书。

责任编辑:朱 毅

封面设计:晓 则

图书在版编目(CIP)数据

世界有机药物专利制备方法大全 第一卷/王书勤等编
著. —北京:科学技术文献出版社,1995
ISBN 7-5023-2614-6

I. 世… II. 王… III. 有机化合物:药物,专利-制造-世界 IV. TQ463

中国版本图书馆 CIP 数据核字(95)第 13766 号

科学技术文献出版社出版

(北京复兴路 15 号 邮政编码 100038)

北京金特印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

1996 年 5 月第 1 版 1996 年 5 月第 1 次印刷

787×1092 毫米 16 开本 62 印张 2470 千字

科技新书目:374—084 印数:1—1000 册

ISBN7-5023-2614-6/TQ·43

定价:230.00 元

前 言

当今世界已进入信息时代,尤其是科技信息的传递对科学技术的发展及人类文明的进步有着至关重要的作用,对关系到人类健康的医药化工产品因技术极为严谨和科学,使其信息的含量更高。所以历年来,世界各国每一种新的有机药物从研制到临床应用都是通过专利技术实施的办法公诸于世的,这些专利技术一经公布即成为全人类的共同财富,正是广大医药化工产业的科技工作者在不断采用这些新技术的过程中将各种药品不断推向市场,人类的健康水平才得以提高。由于我国从事医药化工产品研究、生产的科技人员,因地理位置、信息来源等方面的限制,使之获得有关技术资料较为困难,即或是条件允许,因检索、翻译、筛选而要耗费大量的时间和费用,不利于我国有机药物产品的研究与开发。鉴于此,我们组织了部分长期从事医药化工教学、科研、生产的专家、教授,历经数载,调阅、翻译了世界各国历史上已发表的有机药物的专利文献,并根据不同的制备工艺路线进行了整理分类,编撰了这部《世界有机药物专利制备方法大全》,以期为广大科技工作者提供一部简捷、全面、准确、实用的有机药物制备工艺信息资料,为促进我国医药化工事业的进步与发展以尽绵薄之力。

本书是以有机药物合成制备方法为内容的大型工具书,全书共分四卷,约 1000 万字,介绍各类药物约 6000 多种,制备方法约 30000 余个,按国际规范的药理分类次等编写。第一卷主要包括麻醉药、镇痛药、消炎药及心血管系统药物;第二卷主要包括胆碱类药、托品类药、解痉药、肾上腺素类药、消化系统用药及泌尿系统用药;第三卷主要包括抗病毒药、抗菌药及甾类药物;第四卷主要包括免疫调节剂、抗肿瘤药、维生素类药及诊断用药。本书具有以下特点。

有机药物收集全:自世界有机药物的生产通过专利实施以来至 94 年底止皆收罗在内,特别是目前各国经常使用的药物以及近年来国内外新上市的药物反映了当今世界有机药物发展动态;制备方法收集全:每种药物历史上用过的所有方法匀予收录归纳,并将具代表性的制备工艺逐一介绍,因此有的药物其制备方法可达几十种,使读者能根据各自的条件予以取舍,对科研、生产、教学皆有积极的指导意义;药物信息资料收集全:介绍了每种药物的药物中文名、药物英文名、化学文摘登记号、中文化学名、英文化学名、分子结构式、分子式、制备方法、专利文献等,为读者提供了每种药物的完整基础数据;检索功能全:全书以分册为单位,编有药物中文名索引、英文名称索引、登记号索引及世界各国专利文献缩略语等,使读者可从不同角度很方便地检索到所需的药物,进一步加强了该书的实用性。

任何一种应用的工艺路线都离不开他所处的具体条件。如:原材料价格、起始原料来源、工艺程度、设备等,对试制生产哪种药物,选择什么样的工艺路线由从事科研、生产的技术人员根据具体情况拟定,而本书给出的只是一条可行的途径。所以本书对每一种药物的制备方法只具综述性质,不评其优劣。

本书在编撰、出版过程中得到有关方面的大力支持,特别是刘若利先生对此书的选题策划、出版发行做了大量工作;郝雪莲女士为此书的照排付出了辛勤的劳动,在此一并表示谢忱。

编写这样一部大型的工具体书,由于编译水平有别,疏漏之处难以避免,请读者多加指正。

编 者

1996 年 4 月

编写说明

一、本书收集的有机药物原则上按国际规范的药理分类次第编写。由于药物的药理作用错综复杂，一药多用的情况较多，对这类药物尽量以首次临床应用或主要临床应用为主进行分类编排。

二、本书每一药物中文名均按国内外规范的名称确定，对少数尚未统一的药物名称则由该药物的英文名直译，读者使用时应中、英文名对照检索。

三、本书制备方法的归类原则如下：对起始原料或主要原材料不同的化学反应，均按不同制备工艺路线分别罗列；对起始原料或主要原材料相同的化学反应，虽然反应条件不同，如温度、压力、催化剂、溶剂等，都作为一种方法，取其代表性较强的文献予以介绍，其他则列出相应参考文献，供读者检索借鉴。

四、本书每章的药物按英文字母顺序排序。全书又以每种药物排列序号，其中双单码上书眉左右角序号为本章内首药物和末药物序号，以便与索引对应。

五、在每一药物的著录格式中，正标题为药物中文名，左上角为药物英文名，右上角为本书药物序号和化学文献登记号，下面依次为分子结构式、分子式、中文化学名、英文化学名、制备方法和参考文献。

六、本书附有中文名索引、英文名索引、登记号索引和世界各国专利略语，检索号为本书排列药物序号。其中英文名与中文名、登记号与英文名可对照检索。

七、本书第一卷收集的专利文献截至 94 年底止。

目 录

一、吸入全麻药 Anesthetic(Inhalation)	(1)
二、静脉全麻药 Anesthetic(Intravenous)	(14)
三、局部麻醉药 Anesthetic(Local)	(25)
四、镇静催眠药 Sedatives Hypnotic	(54)
五、抗癫痫药 Antiepileptic	(129)
六、抗精神病药 Antipsychotic	(154)
七、抗抑郁药 Antidepressant	(233)
八、抗焦虑药 Anxiolytic	(288)
九、镇痛药 Analgesic	(369)
十、退热药 Antipyretic	(459)
十一、非甾体抗炎药 Anti-inflammatory (Nonsteroidal)	(476)
十二、抗高血压药 Antihypertensive	(649)
十三、抗心律失常药 Antiarrhythmic	(774)
十四、抗心绞痛药 Antianginal	(821)
十五、降血脂药 Antihyperlipoproteinemic	(887)
索引	(922)
I、分类索引	(922)
II、英文号索引	(939)
III、登记号索引	(956)
IV、中文号索引	(972)
各国专利代码、缩写、全称、中文名对照表	(988)

一、吸入全麻药

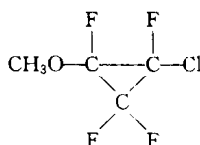
ANESTHETIC (INHALATION)

阿列氟烷

Alifurane

0001

[56689-41-9]

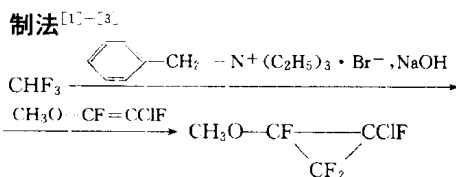
 $C_4H_3ClF_4O$

1-氯-1,2,2,3-四氟-3-甲氧环丙烷

1-Chloro-1,2,2,3-tetrafluoro-3-methoxycyclopropane

pane

制法



三氟甲烷在50%的氢氧化钠溶液中用溴化三乙基苯甲铵处理,得二氟碳烯。二氟碳烯与1-氯-1,2-二氟-2-甲氧乙烯发生环化加成反应,得本品,收率44—69%。

参考文献

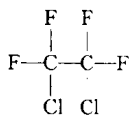
- [1] Ger. pat 2,510,157
[2] Ger. pat 2,510,869
[3] U. S. pat 3,928,468

四氟氯乙烷

Cryofluorane

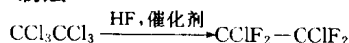
0002

[76-14-2]

 $C_2Cl_2F_4$

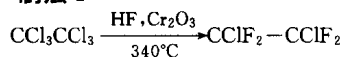
1,2-二氯-1,1,2,2-四氟乙烷

1,2-Dichloro-1,1,2,2-tetrafluoro-ethane

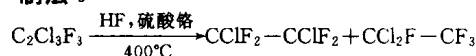
制法 1^[1]

将煅烧过的 γ -氧化铝用四氟化硫处理,得氟化的 γ -氧化铝,每克这种催化剂含3.5mg氟原子。将六氯乙烷放在未破裂的上述催化剂上。在一个蒙乃尔合金

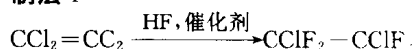
反应器中,在上述催化剂的作用下,六氯乙烷和氟化氢反应,所得产物进一步分离得本品。

制法 2^[2]

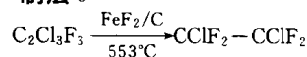
340°C时,于氧化铬上,六氯乙烷(由四氯乙烯和氯反应生成)与氟化氢反应,得二氟四氯乙烷,三氟三氯乙烷,四氟二氯乙烷,五氟氯乙烷和1,2-二氯-1,1,2,2-四氟乙烷,分离后得本品。

制法 3^[3]

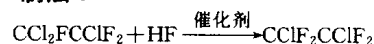
400°C,三氯三氟乙烷和氟化氢通过硫酸铬,得二氯四氟乙烷,其中含85%的本品。

制法 4^[4]

将10g六水二氯化铬和8g铬酸铵溶于42g水中制得催化剂,并在真空中装入一个50ml的有4—6个筛孔活性炭的容器中,于90°C时干燥后,在25°C,将氨气通入上述催化剂,接着在220°C时又通入氨气。将四氯乙烯(或 C_{1-4} 氯烷烃等),氟化氢和上述催化剂所组成的混合物,先保持温度在450°C,再保持温度在370°C,得本品,转化率97.8%,选择性90.2%。若不用氨处理,则转化率为66.7%,选择性为85.2%。

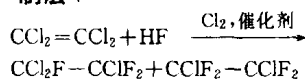
制法 5^[5]

553°C时,三氯三氟乙烷通过 FeF_2/C 催化剂,得五氟氯乙烷、六氟乙烷和本品的混合物,分离后得本品。

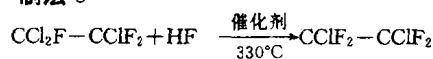
制法 6^{[6]—[8]}

在催化剂存在的条件下,1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷用氟化氢进行氟化可得本品。将氟化氢和1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷的摩尔比分别调节到大于0.6,大于0.7;大于0.9;大于1.2,相应地1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷的转化率分别为小于50%;小于50—60%;小于60—70%;小于70—80%。所得本品的纯度很高,其中1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷的含量小于

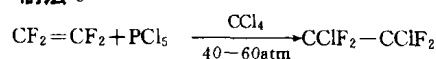
7%。

制法 7^{[9]-[11]}

在氯气的压力为 1atm 时,用氧化铬凝胶作催化剂,用氟化氢将四氯乙烯氟化。产品混合物中包括不含氢的 1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷、五氟氯乙烷和本品。分离后得本品。催化剂的制备如下:用乙醇还原 CrO_3 水溶液,将沉淀压片,在 80—90°C 干燥至恒重,接着在 250°C 干燥至恒重,并在 200°C 时与四氯乙烯—氟化氢—氯气混合气体一起预热使其活化,得催化剂。

制法 8^{[12][13]}

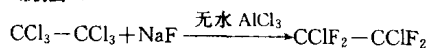
将三氯化铬置于 γ -氧化铝上(铬的重量百分数为 0.5—5.0%),于 130°C 煅烧 6 小时,然后在 350°C 用氟化氢处理后得催化剂。330°C 时,将氟化氢和 1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷分别以 1.2 和 0.6mol/小时的速度通过以上催化剂 9 秒钟,所得混合气体中含 70.3—72.4mol% 的本品。1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷的转化率为 77.2—80%。分离后得本品。

制法 9^[14]

180g 四氯化碳中,四氯乙烯和五氯化磷于 40 60atm 下,在不锈钢的高压釜中加热到 170—180°C 6 小时,产物用 5% 的碳酸钠溶液洗涤,分离出的气体经色谱分析,含本品如下表:

反应物: $\text{PCl}_5(\text{g})$ $\text{C}_2\text{F}_4(\text{g})$		本品 $\text{CClF}_2 - \text{CClF}_2(\text{g})$
210	169	98
210	202	80
207	333	68
144	326	45
55	404	12
50	382	6

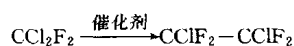
分离后得本品。

制法 10^[15]

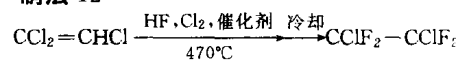
在高压釜中,于 250°C 左右,使 119.5g 六氯乙烷、84g 氟化钠和 8.35g 无水三氯化铝的混合物加热 50 多分钟,同时不断搅拌,接着于同温下静置 3 小时,然后将反应体系通过一个 0°C 和一个 -10°C 的凝气阀出口倒出。在冷凝相中,得 4.5g $\text{CCl}_3 - \text{CCl}_2\text{F}$ 、15.8g $\text{CCl}_2\text{F} - \text{CCl}_2\text{F}$ 、30.4g $\text{CCl}_2\text{F} - \text{CClF}_2$ 、13.1g 四氯乙烯和 12.1g 本品,分离后得纯本品。

制法 11^[16]

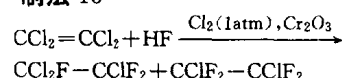
• 2 •



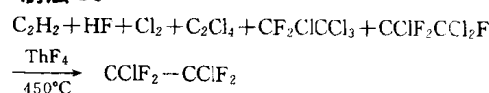
1750°C,压力为 3866Pa 时,将二氯二氟甲烷以 0.431g/min 的速度持续地通入一根石墨管道反应器并集中于石英玻璃管道中,接触时间为 0.0023 秒。排出的气体经液态氮气凝气阀冷凝,再通过几个含氢氧化钾溶液的分离器。所得混合物经气相色谱分析,含本品 76.5%、三氟氯甲烷 14.1%,三氯氟甲烷 1.7% 和 1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷 3.3%,分离后得本品。

制法 12^[17]

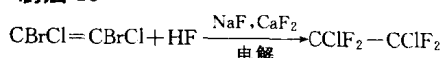
500°C 时,将空气通过活化氧化铝 2 小时,接着于 300°C 用氟化氢使氧化铝饱和 2—6 小时。此固体碾细,过筛,筛下部分(颗粒大小 100—150 筛孔)用 75% 的一水四氯化钛水溶液浸渍,得氟氯催化剂,用来作催化层。470°C 时,将氯气和氟化氢混合气体通入上述催化剂,且与催化剂的接触时间为 4 秒钟,然后通入一个用固态的三氯乙烯、二氧化碳进行冷却的汽提塔,得 95.6% 的本品。

制法 13^{[18][19]}

在氯气的压力为 1atm 时,在催化剂的作用下四氯乙烯与氟化氢反应,所得产物含有本品和 1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷,并含极少量的 1,1,1-三氯-2,2,2-三氟乙烷,2,2-二氯-1,1,1,2-四氟乙烷、五氟氯乙烷、四氯二氟乙烷和五氟氯乙烷。催化剂三氧化二铬的制备如下:用氨使三氧化二铬从硝酸铬溶液中沉淀出,在碳上压片,然后于 300°C 在空气中加热,即得三氧化二铬催化剂。

制法 14^[20]

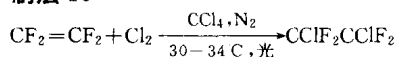
在一反应器中,装入四氟化钛催化剂,反应器加热到 450°C,使 4.1mol 氯气、4.8mol 氟化氢、1mol 乙炔和 5.9mol 循环混合气体(主要含 36.4% 四氯乙烯、25.1% 1,1-二氯四氯乙烷和 33.5% 的 1,2,2-三氯-1,1,2-三氟乙烷)通过反应器,滞留时间为 4 秒钟,乙炔的转化率为 100%。产品蒸气洗涤后经气相色谱分析,含 97% 的本品。经分离后得纯的本品。

制法 15^{[21][22]}

250°C,电压为 5—7 伏特时,将液态 $\text{HF} 5-7\text{L}$ 、1,2-二氯-1,2-二溴乙烯 10kg、氟化钠 200—300g 和氟化钙 200g 电解 24 小时,且在电解 12 小时后,加入约 5—7°C 的 2kg 的氟化氢。排出的气体在 -70°C 时用甲醇

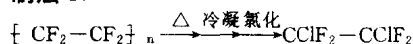
洗涤,且使洗涤后的混合物不含溴。蒸馏、得本品约 5.7kg。

制法 16^[23]



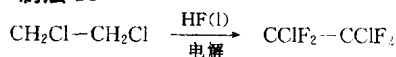
30—34℃时,将四氯化碳装入一玻璃容器,搅拌的同时通入 337 份氯气和 520 份四氟乙烯,同时用一汞蒸气灯照射,且于四氯化碳上以较慢的速度通入氮气。然后混合物蒸馏,得本品 773 份。

制法 17^{[24][25]}



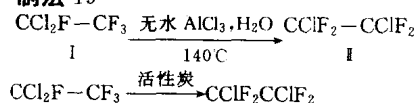
7g 的聚四氟乙烯用一自由火焰加热,得一种固态升华物 1.6g;且在一个附着有干冰的凝汽阀中得馏出液 1ml,对其洗涤得 2.0g 产物,bp 为 -20—50℃。在 6.1g 三氟化钴存在的条件下,发生一个相类似的热解反应,可得到升华物 0.7g,馏出液 1.9g。450—620℃时,在一根镍质管道中,使 0.02mol 氟通入聚四氟乙烯,得液体产物 1ml。535℃ 和 34664Pa 时,聚三氟乙烯的热解可得一白色蜡状固体,且在冷凝阀中得一冷凝液。对冷凝液进行氯化,得本品,bp:0—8℃。

制法 18^{[26]—[30]}



在敞口送料模槽电解池内,用圆铁棒作阴极,多孔碳棒作阳极,无水液态氟化氢(或 $\text{KF} \cdot 2\text{HF}$)作电解质,加入原料二氯乙烷,通入电流。二氯乙烷被引入阳极的微孔内,且部分在孔内氟化,将部分原料加入一吸收区内作吸收剂,足量的吸收剂与从第一分离区流出的成分结合。结合的蒸气通入第二分离区且分离出第一蒸气,第一蒸气含有二氯乙烷和部分氟化了的产物,另一蒸气含有本品。分离后得本品。

制法 19^[31]



将 185g I 和 II, 18.5g 无水三氯化铝和 1.2ml 水的混合物加热到 140℃,则本品 II 的量在 24 小时内将由 55% 上升到 67%,48 小时后上升到 69.5%。若在一直径为 25mm 的镍管内装入 50mm³ 的活性炭,400℃ 时于氮中脱气 3 小时;然后以 67L 气体/h/L 催化剂的速度通入 I 和 II,本品 II 的含量将由 92% 增加到 98%。如果上述活性炭催化剂用氟化锂催化剂代替,则本品的含量由 84% 增加到 90%;如果用煅烧过的三氧化二铝作催化剂,本品含量由 53% 增加到 59.7%。

参考文献

- [1] *Eur. pat. Appl* 439,338
- [2] *Eur. pat. Appl* 55,652
- [3] *Eur. pat. Appl* 55,651
- [4] *JP. pat* 60 12,910
- [5] *Ger. (East). pat* 225,053

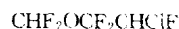
- [6] *Japan. pat* 72 11,962
- [7] *JP. pat* 02,117,624
- [8] *JP. pat* 02,95,438
- [9] *Ger. (East). pat* 117,963
- [10] *Ger. (East). pat* 117,444
- [11] *Ger. (East). pat* 117,580
- [12] *Japan. Kokai* 76 54,503
- [13] *Japan. Kokai* 76 59,804
- [14] *Ger. pat* 1,233,375
- [15] *Ger. pat* 1,248,024
- [16] *U. S. pat* 3,367,983
- [17] *U. S. pat* 3,541,165
- [18] *Ger. (East). pat* 117,964
- [19] *Ger. pat* 1,903,556
- [20] *U. S. pat* 3,591,646
- [21] *Brit. pat* 741,399
- [22] *Ger. pat* 1,040,009
- [23] *Brit. pat* 698,127
- [24] *U. S. pat* 2,664,449
- [25] *U. S. pat* 2,551,573
- [26] *U. S. pat* 3,650,917
- [27] *U. S. pat* 3,728,233
- [28] *U. S. pat* 3,711,396
- [29] *U. S. pat* 3,691,051
- [30] *U. S. pat* 3,551,307
- [31] *Fr. pat* 1,453,510

恩氟烷

Enflurane

0003

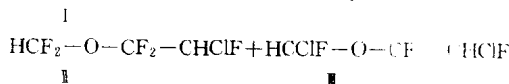
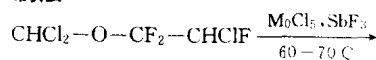
5848-16-9



2-氯-1-二氟甲氧基-1,1,2-三氟乙烷

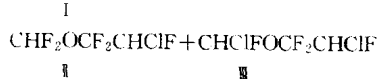
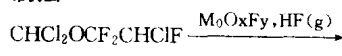
2-Chloro-1-(difluoromethoxy)-1,1,2-trifluoroethane

制法 1^[1]



60—70℃时,将 15g I 加入到五氯化锑和三氟化锑的混合物中,反应后得 9.2% 的 II 和 80.4% 的本品 II 的混合物,分离得本品。

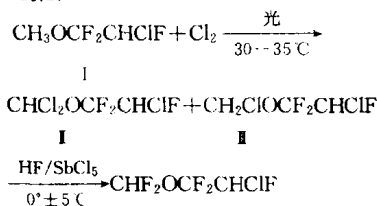
制法 2^{[2]—[4]}



将气态氟化氢和 I (摩尔比 1:16) (速率 47l/h) 导入一个盛有 M_0OxFy (x, y 不确定,可由 $\text{M}_2\text{O}_3, \text{NH}_3$ 和气态氟化氢制备) 作催化剂的反应器中。温度 160℃ 时反应,得 92.1% 的本品 II, 1.8% 的 III 和 0.2% 的 I。如果无催化剂存在,相应地可得 69.6% 的本品 II, 0.

4%的Ⅱ和7.3%的Ⅰ,分离后得本品。

制法 3^{[5]-[7]}



30-35℃时,在一支300瓦的灯下,1.180gⅠ与氯气反应,得45.3%的Ⅱ和50.5%的Ⅰ(Ⅱ的 b_{100} 为55-60℃, n_D^{20} 为1.3748-1.3795),另含 $\text{CHCl}_2\text{OCF}_2\text{CCl}_2\text{F}$ 1.8%和 $\text{CCl}_3\text{OCF}_2\text{CHClF}$ 2.1%。2172gⅠ(含5%Ⅱ)和40g SbCl_5 的混合物在 $0^\circ\pm 5^\circ\text{C}$ 时,用氟化氢处理,产物在一填充塔内蒸馏,得1450g本品, bp:56.5℃, n_D^{20} 1.3030。

参考文献

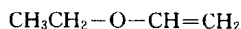
- [1] *Jpn. Kokai* 82,108,031
- [2] *Jpn. Kokai* 57,209,242
- [3] *Eur. pat. Appl* 100,788
- [4] *Ger. pat* 3,008,027
- [5] *Brit. pat* 1,138,406
- [6] *U.S. pat* 3,469,011
- [7] *U.S. pat* 3,527,813

乙烯基乙醚

Ethyl vinyl ether

0004

[109-92-2]

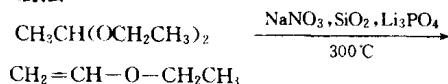


$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$

乙氧基乙烯

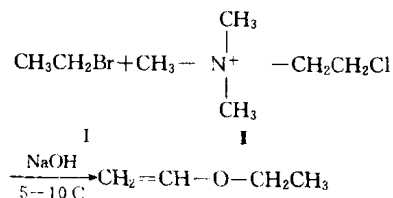
Ethoxy-ethene

制法 1^[1]



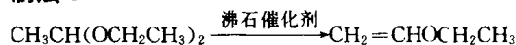
将0.3g硝酸钠溶液,50g20%的二氧化硅水溶液和50g磷酸锂的混合物蒸发至无水后,余渣于110℃时干燥6小时,模压成型后,300℃煅烧3小时得催化剂。300℃时,将1,1-二乙氧基乙烷以0.24mol/h的速度通入30ml该催化剂,得90.6%的本品。1,1-二乙氧基乙烷的转化率为94%,选择性为96.4%。如果无硝酸钠,则本品的收率为69.4%,1,1-二乙氧基乙烷的转化率为95.%,选择性为73.0%。

制法 2^[2]



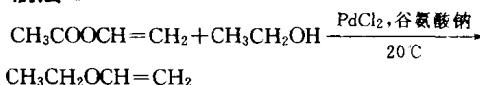
于氢氧化钠溶液中,溴乙烷Ⅰ与Ⅱ反应,开始时的温度为5-10℃,然后加热到110-115℃,可得本品。

制法 3^[3]



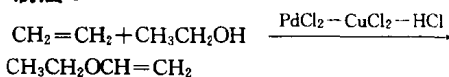
高温下,气相中,在一钠交换的沸石催化剂上,将1,1-二乙氧基乙烷进行催化脱烷基化作用,得本品。也可用丝光沸石或ZSM-5沸石催化剂,其中含 $\text{Na}_2\text{O}-\text{Al}_2\text{O}_3$ 的比例为1:1.05(± 0.25),亦可得本品。

制法 4^{[4]-[7]}



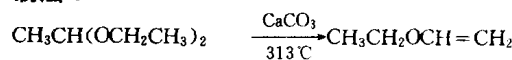
20℃时,将0.25mol乙醇加入到0.25mol乙酸乙烯酯、0.2g二氯化钯和0.2g谷氨酸盐的混合物中,然后于20℃保持45分钟,得本品。选择性为100%。

制法 5^{[8]-[9]}



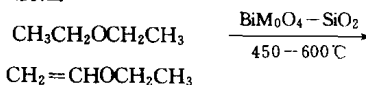
在二氯化钯-氯化铜-氯化氢存在的条件下,乙烯与乙醇反应,得本品。

制法 6^{[10]-[13]}



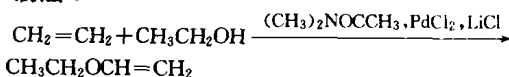
313℃时,用碳酸钙作催化剂处理1,1-二乙氧基乙烷,4.7秒钟后,得本品,收率98.9%。选择性为100%。碳酸钙可为固定床,流化床或移动床催化剂。

制法 7^[14]



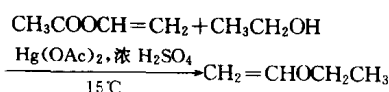
450-600℃时,于钼酸铋-二氧化硅催化剂上通入含空气的混合物使乙醚脱氢,得本品。转化率为16-67%,选择性为13-53%。

制法 8^{[15]-[21]}



将乙烯以50L/h的速度通入100mL1:1的乙醇-乙酰二甲胺(其中含 5×10^{-3} mol二氯化钯和 5×10^{-3} mol氯化锂)中,20分钟后,得 1.25×10^{-3} mol的本品和 8×10^{-4} mol乙缩醛,经分离后得本品。

制法 9^[22]



乙酸乙烯酯,乙醇,醋酸汞和浓硫酸于15℃以下反应,得本品,收率96%。

制法 10^{[23]-[24]}

[6] U. S. pat 2,809,218

[7] Brit. pat 790,824

氟 烷

0006

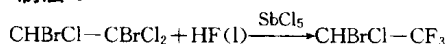
Halothane

[151-67-7]

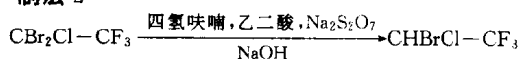
 CF_3CHBrCl $\text{C}_2\text{HBrClF}_3$

2-溴-2-氯-1,1,1-三氟乙烷

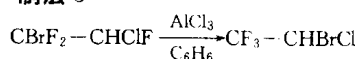
2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoro-ethane

制法 1^[1]

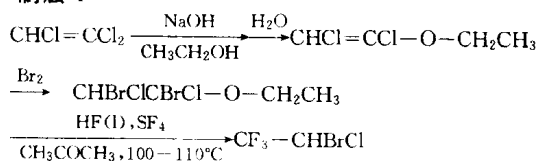
50℃、真空条件下,将液态氟化氢加入到五氯化锑中,然后在 100℃ 时,将氟化氢和 1,2-二溴-1,1,2-三氯乙烷加入到以上混合物中,反应 4 小时,得本品,收率 65%。

制法 2^[2]

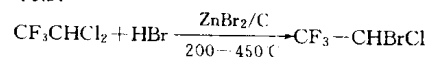
80℃ 时,在乙二酸,过硫酸钠和氢氧化钠存在的条件下,将四氢呋喃中的 1,1-二溴-1-氯-2,2,2-三氟乙烷还原,得本品。

制法 3^{[3]-[5]}

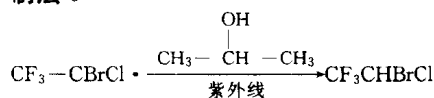
将 1-溴-2-氯-1,1,2-三氟乙烷用氯化铝回流 5 小时进行异构化,所得产品中含 91.5-96.6% 的 2-溴-2-氯-1,1,1-三氟乙烷。阻聚剂可用四氢化萘,萘,苯,氯苯或对二甲苯。如果无阻聚剂存在,则类似地可得 84.9% 的本品。

制法 4^[6]

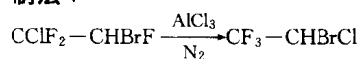
在 3L 热的 96% 的乙醇中溶入 240g 氢氧化钠,将 460g 三氯乙烯一滴一滴地加入到上述溶液中,回流 2 小时后,倒入 15L 水,分离出底层液,干燥,蒸馏,得 410g 1,2-二氯乙烯基乙醚,然后在 -5℃ 至 10℃ 之间向 1,2-二氯乙烯基乙醚中加入 455g 溴,得 865g 1,1-二溴-1,2-二氯乙烯基乙醚。在干燥的冰-丙酮浴中,300g 1,2-二溴-1,2-二氯乙烯基乙醚用 40ml 液态氟化氢和 80g 四氯化硫处理。在 100-110℃ 时,以上混合物在高压釜中加热 6 小时,冷却至 0℃,倒入冰中,然后底层液干燥,得 240g (76%) 的本品。

制法 5^[7]

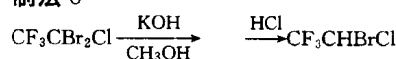
在 200-450℃ 时,用溴化锌/活性炭作催化剂,2,2-二氯-1,1,1-三氟乙烷与溴化氢发生取代反应,得本品。

制法 6^[8]

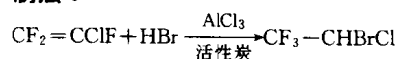
在一个石英安瓿中,液相条件下,用紫外线照射,用异丙醇将 $\text{CF}_3-\text{CBrCl}\cdot$ 还原,得本品。

制法 7^[9]

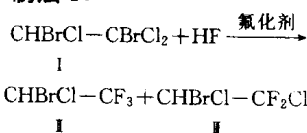
在氮气中,将 0.15mol 2-溴-1-氯-1,1,2-三氟乙烷滴加到 0.15mol 的无水三氯化铝中,滴加时间应超过 30 分钟。小心加热,然后倒入 500ml 冰水中,蒸馏产品,得 272g 纯本品。

制法 8^[10]

将 276.5g 2,2-二溴-2-氯-1,1,1-三氟乙烷溶于 600ml 甲醇中,用含 84g 氢氧化钾的 300ml 甲醇溶液处理 7 小时。20℃ 时中和氢 化钾,所生成的盐分离除去,所得本品用色谱法回收,收率为 72.1%,转化率为 40.5%。

制法 9^[11]

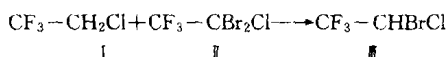
在一根直径 1.90cm、长 76.2cm 的硅管中,填充 61cm 长,总体积为 175cm³ 干燥的活性炭,(直径 0.84-1.68cm),类似的一根 30.5cm 长的硅管中填充 50cm³ 的无水氯化铝,且与第一根连接起来。两根硅管 100℃ 时加热,通入溴化氢 4 小时,消除湿气,且将氯化铝转化成溴化铝。第一根硅管在 125-130℃ 时加热,第二根硅管冷却至 70℃,以 150cm³/min 的速度通入一氯三氟乙烯,且以 190cm³/min 的速度通入溴化氢,接触时间 28 秒,得本品。类似地,由 30% 的氯化铝和 70% 的活性炭所组成的混合物 223cm³ 作单一催化剂,在 125-130℃ 时加热,用溴化氢饱和,通入 48g 一氯三氟乙烯和 43g 溴化氢的混合物,接触时间 29 秒,得本品,收率 93%。

制法 10^[12]

120-140℃ 时,2037 份 I 与 500 份氟化氢用氟化剂(由 681 份三氯化锑,1487 份五氯化锑和 480 份氟化氢制备)处理,得本品 II 344 份,bp: 50.2℃,折射率 1.3700;另得 III 545 份,bp 95.5℃,折射率 1.4298。增加五氯化锑的比例,II 的产量也增加。III 进一步氟化可得

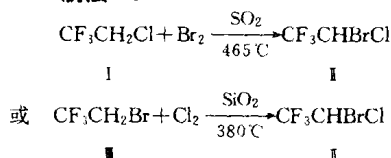
本品Ⅲ,收率42%。

制法 1^[13]



将加热的 191g I 与 117g II 混合得 111g III、150g I、22g II 和 6.3g 1,1,1,4,4,4-六氟-2,3-二氯-丁烯-2 及其同分异构体的混合物。分离后得本品 III。

制法 12^{[14][15]}



465℃时,将预热过的 I 蒸气以 620g/2 小时和溴以 630g/2 小时的速率通入一根装有小片二氧化硅的 50.8×609.6mm 的二氧化硅管道中,然后冷却,用水和稀氢氧化钠溶液洗涤,无水氯化钙干燥,蒸馏,得中间馏分,bp 50-52℃;重蒸馏,得本品,bp 50-50.5℃。III 和氯气在 380℃时接触 8 秒,得本品,收率 54%,III 的转化率为 26%。

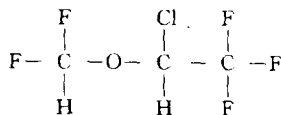
参考文献

- [1] JP. pat 03,181,430
- [2] CN. pat 1,056,864
- [3] Czech. pat 202,205
- [4] Japan. pat 73 10,128
- [5] U. S. pat 2,959,624
- [6] Pol. pat 96,979
- [7] Belg. pat 856,233
- [8] Czech. pat 142,942
- [9] Japan. pat 68 09,728
- [10] Ger. pat 1,817,552
- [11] Fr. pat 1,580,274
- [12] Brit. pat 805,764
- [13] U. S. pat 2,921,098
- [14] Brit. pat 767,779
- [15] U. S. pat 2,849,502

异五氟氯甲乙醚

Isoflurane

0007
[26675-46-7]



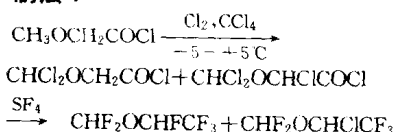
C₃H₂ClF₅O

2-氯-2-二氟甲氧基-1,1,1-三氟乙烷

2-Chloro-2-(difluoromethoxy)-1,1,1-trifluoro-

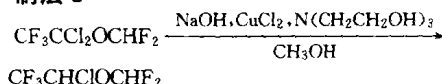
ethane

制法 1^[1]



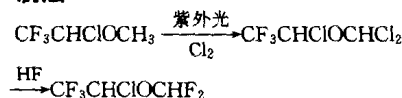
-5-+5℃时,2-甲氧基-乙酰氯在四氯化碳中用氯气处理,得 2-二氯甲氧基-乙酰氯和 2-氯-2-二氯甲氧基-乙酰氯。上述两种中间产物用四氯化硫处理,得 2-二氯甲氧基-1,1,1,2-四氟乙烷和本品的混合物,产率分别 29% 和 27%。分离后即得到纯净本品。

制法 2^[2]



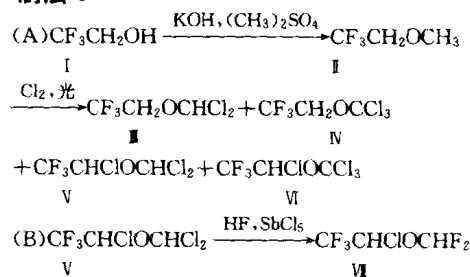
2,2-二氯-2-二氟甲氧基-1,1,1-三氟乙烷与氢氧化钠,氯化铜和三乙醇胺的甲醇溶液一起回流,得本品。

制法 3^[3]



在紫外光的作用下,2-氯-2-甲氧基-1,1,1-三氟乙烷氯化得 50.5% 的 2-氯-2-二氯甲氧基-1,1,1-三氟乙烷和 25.2% 的 2-氯-2-一氯甲氧基-1,1,1-三氟乙烷;前者与氟化氢一起加热,得 63% 的本品,纯度大于 99.8%。

制法 4^[4]



86g 氢氧化钾溶于 100ml 水中,将 100g 2,2,2-三氟乙醇 I 滴加到上述氢氧化钾溶液中,接着再滴加 164g 硫酸二甲酯,30℃ 搅拌数小时,蒸馏,得 113g II,纯度 99.3%。25℃ 时,在光照条件下 4mol II 与氯气反应,直到生成 2.8mol 氯化氢后,得 805g III、IV、V、VI 的混合物。0℃ 时,将氟化氢鼓泡通入含 1.5g 五氯化锑的 50g V 中,部分蒸馏,得本品 VII,bp 为 48-48.5℃,n_D²⁰ 为 1.3002。

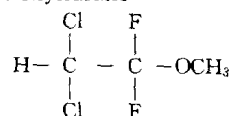
参考文献

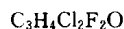
- [1] U. S. pat 4,855,511
- [2] Ger. pat 3,008,027
- [3] Ger. pat 2,344,442
- [4] Ger. pat 1,814,962

甲氧氟烷

Methoxyflurane

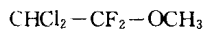
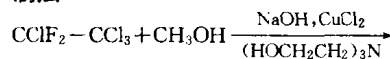
0008
[76-38-0]



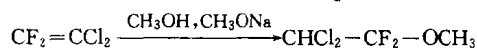
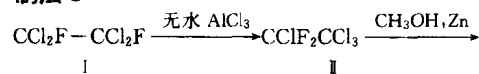


2,2-二氯-1,1-二氟-1-甲氧乙烷

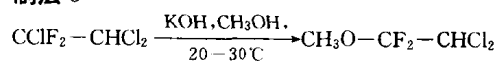
2,2-Dichloro-1,1-difluoro-1-methoxyethane

制法 1^[1]

将1,2,2,2-四氯-1,1-二氟乙烷,50%的氢氧化钠水溶液,甲醇,氯化铜和三乙醇胺的混合物回流24小时,得本品,收率76%。

制法 2^{[2][3]}

用无水氯化铝作催化剂,500g I 将重排生成 II。430g 含 II 约 60% 和 I 约 40% 的混合物溶于 300ml 甲醇中,然后在 1—1.5 小时内,将上述溶液加入到 150ml 溶有 210g 锌末的溶液中。以上混合溶液水浴加热,260g 蒸馏后的产物在 25—30℃ 时,在 2—3 小时内通过一根烧结的玻璃管后加入到 200ml 溶有 3g 钠的无水甲醇中,静置过夜,用适量水将其分解。与 II 同时生成的副产物 $\text{CClF}=\text{CClF}$ 也溶于甲醇中,但不反应,它以气态存在,可排出。分离出底层液,洗涤,用二氯甲烷振荡后萃取,萃取物经处理得 140g 本品 IV, bp: 102—103℃。

制法 3^{[4]—[6]}

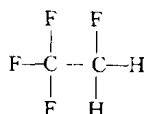
在有回流装置的容器中,装入 I, 氢氧化钾和甲醇,温度保持在 20—30℃,回流,生成的氯化钾经过滤除去,滤液蒸馏,得本品, bp 为 103—104.5℃。

参考文献

- [1] U. S. pat 4,365,097
[2] Czech. pat 114,121
[3] Brit. pat 754,976
[4] Brit. pat 523,449
[5] U. S. pat 3,264,356
[6] Brit. pat 928,786

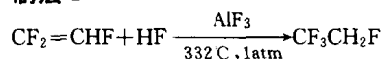
四氟乙烷

Norflurane

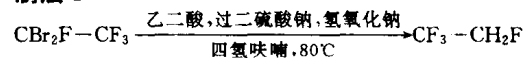


1,1,1,2-四氟乙烷

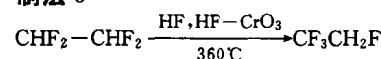
1,1,1,2-Tetrafluoro-ethane

制法 1^[1]

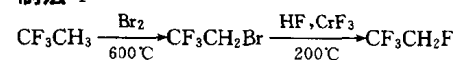
332℃、1atm 时,在三氟化铝存在的条件下,三氟乙烯与氟化氢反应得本品,选择性为 99.9%,三氟乙烯的转化率为 96.4%。

制法 2^[2]

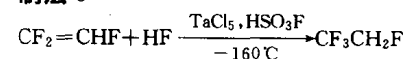
80℃ 时,在乙二酸,过二硫酸钠和氢氧化钠存在的条件下,于四氢呋喃中,将 1,1-二溴-四氟乙烷还原 3 小时后得本品,收率 95%。

制法 3^[3]

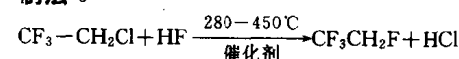
360℃ 时,在氟化氢存在的条件下,在用氟化氢预处理过的三氧化铬上,加热 1,1,2,2-四氟乙烷(氟化氢:四氟乙烷=3),得本品。对本品的选择性为 98%,四氟乙烷的转化率为 69%。

制法 4^[4]

600℃ 时,溴与 1,1,1-三氟乙烷(三氟乙烷与溴之比为 1.5mol)反应,4 秒钟后得 2-溴-1,1,1-三氟乙烷,转化率为 100%,选择性为 98%。如果于 500℃ 时反应,则对 2-溴-1,1,1-三氟乙烷、2,2-二溴-1,1,1-三氟乙烷和 2,2,2-三溴-1,1,1-三氟乙烷的选择性分别为 22%,54% 和 16%。200℃ 用氟化氢和三氟化铬处理 2-溴-1,1,1-三氟乙烷(纯度 99%),7 秒后得本品,转化率为 97%,选择性为 95%。

制法 5^[5]

在高压釜中装入五氯化钽、氟磺酸。三氟乙烯和氟化氢,然后加热到约 160℃ (33bar),得本品。如果五氯化钽或氟磺酸单独作催化剂,则二者都将无催化作用。

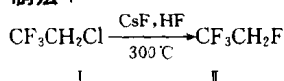
制法 6^{[6]—[9]}

280—450℃ 时,在氟化剂存在的条件下,在第一反应区内 2-氯-1,1,1-三氟乙烷 I 与氟化氢反应,得本品 II 和氯化氢。此产品混合物与三氯乙烯一起于 200—400℃ 时通入含有氟化剂的第二反应区,则生成 I 和氯化氢;将此产品混合物分离,得本品 II 和含有 I、氟化氢、氯化氢的混合物,剩下三氯乙烯。I、氟化氢和氯化氢的混合物可循环使用,也就是使其再与氟化氢一起加入装有氟化剂的第一反应区。第一和第二反应区可以是绝热的反应器。在此生产过程中,与常规的生产过程相比,这一系列的转化反应是逆转的。

0009

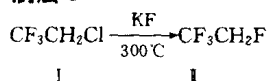
[811-97-2]

制法 7 [10]



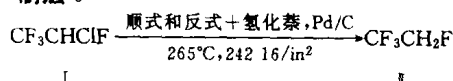
将 5.92mol 氟化铯和 5.40mol 氟化氢加到一个不锈钢的帕尔压热釜中,加热至 300℃,然后在常压下,剧烈搅拌,以 100ml/min 的速度将 I 通入上述已熔融的化合物,4.25 小时后,得本品 II,转化率为 14%,对本品的选择性为 98%。

制法^[11]



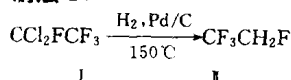
将 2-氯-1,1,1-三氟乙烷 I 以 18ml/min 的速率加入到一个装有干燥的 87g 氟化钾的反应器中(300℃时),422 分钟后,所得产品含本品 I,1,1-二氟乙烯和 2-氯-1,1-二氟乙烯。分离后得本品。氟化碱金属通过氟化氢和相应的氟化碱金属来制备。

制法^[12]



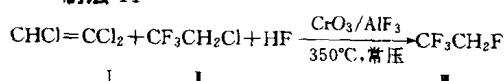
265°C, 压力为 2421b/in² 时, 于一压热釜中装入 I 20.7g, 1:1 顺式和反式+氯化苯 134g 和 5%的 Pd/C 催化剂 4.1g, 可得含 21.9%的本品 I, 2.2%的 1,1,1-三氟乙烷、75.3%的 I 和 0.6%的其它物质的混合物, 分离后得本品。

制法 10^[13]



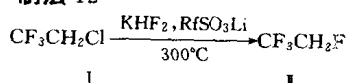
150℃时,用 Pd/C 作催化剂,将 I 催化氢化,得本品,收率 94.5%。

制法 11^[14]



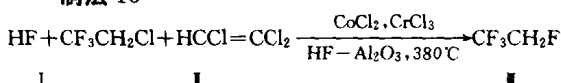
350°C、略大于常压的情况下，在装有三氯化二铝-三氟化铝催化剂的反应器中，以 0.194mol/h 的速度输入三氯乙烯，以 1.010mol/h 的速度输入 2-氯-1,1,1-三氟乙烷Ⅱ，以 7.403mol/h 的速度输入氟化氢，接触时间 10.2 秒钟后，得氟化氢与本品之比为 6.2 的混合物，分离后得本品。三氯乙烯 I 的转化率为 14.5%，本品Ⅲ的选择性为 93.8%，只含少量副产物。200 小时后，催化剂仍然不会失去活性。以上反应器应为可连续操作的装置。

制法 12^[15]



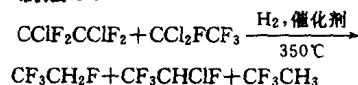
300°C 时,将二氟氢化钾 350.6g、表面活性剂 $\text{Rf-SO}_3\text{Li}$ (Rf 为 $\text{C}_{6-8}\text{F}_{13-17}$ 的全氟烷基基) 4.64g (重量百分数为 1.3%) 和 117g 的混合物在剧烈搅拌的同时加热 40min, 所得混合物中含有 31.8% 的本品。

制法 13^[16]



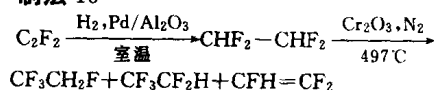
380℃时,将装有用氯化氢预处理过的氧化铝作载体的二氯化钴-三氯化铬催化剂的管状反应器加热2小时,然后通入氯化氢、I和三氯乙烯II(摩尔比为10:1:0.2)的混合物,接触时间20秒钟,得29.3mol%的本品III和65.6mol%的I,经分离后得本品。

制法 14^[17]



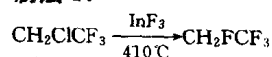
颗粒状的碳化钨与氢氧化铝混合,形成一糊状物,将此糊状物涂在蜂窝状的三氧化二铝上,500℃时加热,得所需催化剂。将比例为 50 : 50 的 1,2-二氯-1,1,2,2-四氟乙烷和 2,2-二氯-1,1,1,2-四氟乙烷的混合物和 2mol 当量的氢于 350℃时通过以上催化剂,得一混合物,其中含本品 1,1,1,2-四氟乙烷、2-氯-1,1,1,2-四氟乙烷和 1,1,1-三氟乙烷,分离后得本品,50 小时转化率为 91%。如果用 PdCl_2/C 作催化剂,转化率只有 5%。

制法 15^[18]



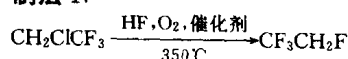
室温下,氢气和二氟乙炔通过 5% 的 $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$, 得 94% 的 1,1,2,2-四氟乙烷, 纯度为 98.5%。497℃ 时, 将 1,1,2,2-四氟乙烷与稀释剂氮气一起通过三氧化二铬, 冷却, 然后通入一个装有 25% 的氢氧化钾溶液的涤气器, 所得混合物含本品 34.6mol%, 1,1,2,2-四氟乙烷 52.6mol%, 五氟乙烷 8.5mol%, 三氟乙烯 0.2mol%。分离后得本品。上述催化剂在 400℃ 时, 用空气活化后可再使用。

制法 16^[19]

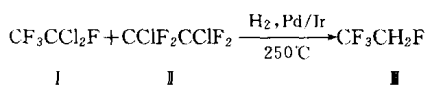


在 410℃ 时, 将 2-氯-1,1,1-三氟乙烷通入一个装有三氟化铟的反应塔中, 0.6 小时后, 得 78.5% 的本品, 转化率为 82.6%。如果用氟化银或三氟化钴代替三氟化铟作催化剂, 则只能得到不足 10% 的本品。

制法 17^[20]

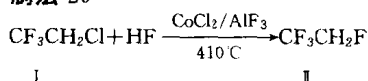


搅拌含硝酸铝、硝酸铬和硝酸镁的稀氨水溶液,得氢氧化物沉淀。将此沉淀物于 450 °C 时烘干,5 小时后,



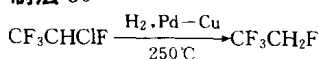
250℃时,将2:1的氢气和2,2-二氯-1,1,1,2-四氟乙烷:1,2-二氯-1,1,2,2-四氟乙烷为40:60的气体混合物通过Pd/Ir催化剂,开始时得29%的本品,1000小时后得到28%的本品。如果单独用钯作催化剂,开始时本品的收率为20%,1000小时后为3%。

制法 29^[38]



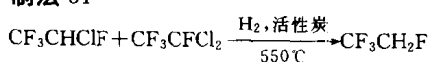
将19.1g的CoCl₂/Al₂O₃(2.0%的钴)的丸粒装入一铬铁镍合金管道反应器中,在砂浴中加热,450℃时,在氟化氢蒸气中滞留15—300min后,三氧化二铝将转化成三氟化铝。在保持氟化氢的流量不变的同时,将温度调节到410℃,将2-氯-1,1,1-三氟乙烷I(使氟化氢:I为10:1,且接触时间为30秒钟)引入上述催化剂中,5小时后,流出物中含有本品II,选择性93.4%,I的转化率34.7%。如果用NiCl₂,MnCl₂,或RuCl₄/Al₂O₃或LaCl₃,NiCl₂/C作催化剂,都能得到本品,但产率较低。

制法 30^[39]



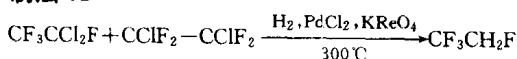
250℃时,在钯—铜存在的条件下,1:1的2-氯-1,1,1,2-四氟乙烷与氢气反应得本品,选择性97%,收率89%。

制法 31^[40]



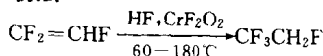
550℃时,将2-氯-1,1,1,2-四氟乙烷和(或)2,2-二氯-1,1,1,2-四氟乙烷通入一装有活性炭的塔中,19.5秒后,所得产品含78mol%的本品,经分离后得纯品。

制法 32^[41]



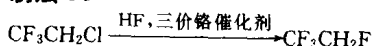
将PdCl₂和KReO₄的溶液滴在用水浸清过的活性炭上,洗涤、干燥,然后300℃时用氢还原5小时得催化剂。300℃时将摩尔比为2:1的氢气与1,1-二氯四氟乙烷和1,2-二氯四氟乙烷的混合物引入装有上述催化剂的反应器中,接触8.1秒钟后,所得混合物含31.9%的本品,经分离后得本品。

制法 33^[42]



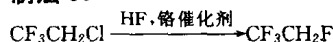
60—180℃时,在CrF₂O₂存在的条件下,将氟化氢加入到三氟乙烯中,反应后得本品。

制法 34^{[43][44]}



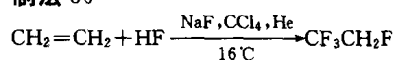
煅烧三氯化铬,然后压片,得催化剂。在上述催化剂的作用下,氟化氢与2-氯-1,1,1-三氟乙烷反应,5小时后得本品,转化率31mol%。选择性98mol%。

制法 35^[45]



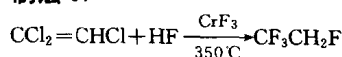
95℃时,将150g氧化铬和氢氧化铬用蒸气加热18小时,340℃时煅烧11小时,然后于350℃时用氟化氢预处理4小时,得催化剂。将4:1的2-氯-1,1,1-三氟乙烷-氟化氢混合物通入上述催化剂,接触时间7秒钟后,得18.2%的本品和80%的2-氯-1,1,1-三氟乙烷,分离后得本品,后者可循环使用。

制法 36^[46]



16℃时,于1L的容器中,使0.106mol乙烯以20ml/min的速度、氯气以40ml/min的速度以气泡的形式通入在氟化氢中的10g氟化钠和66g四氯化碳,将以上混合物电解,阳极电流密度为22安培/dm²,电压5.2—5.8伏特,电流39安培/h。电解后得一气体混合物,将其通入一根氟化钠管和一个装有亚硫酸钠溶液的瓶子,然后在液氮凝汽阀中收集。将产品精馏,得7.8mol%的本品以及不同比例的其他副产物。用相似的方法处理0.107mol 1-氟乙烯和0.107mol乙烷,得9.1mol%本品及不同比例的其他副产物。

制法 37^[47]



350℃时,将1920g无水氟化氢和1666g的三氟乙烯通入氧化了的三氟化铬催化剂,2.9秒钟后,所得产品中含0.16mol%的五氟乙烷,bp: -50℃,3.0mol%本品,bp: -29℃和78.5mol% 2-氯-1,1,1-三氟乙烷,bp: 6℃以及其他副产物。

参考文献

- [1] *Eur. pat. Appl* 462,645
- [2] *CN. pat* 1,056,864
- [3] *Jpn. Kokai* 03 261,731
- [4] *Jpn. Kokai* 04 05,247
- [5] *Eur. pat. Appl* 451,746
- [6] *Eur. pat. Appl* 449,617
- [7] *Eur. pat. Appl* 449,614
- [8] *Eur. pat. Appl* 446,869
- [9] *U. S. pat* 5,045,634
- [10] *U. S. pat* 4,990,702
- [11] *PCT Int. Appl. Wo* 91 13,048
- [12] *PCT Int. Appl. Wo* 91 08,182
- [13] *Eur. pat. Appl* 379,396
- [14] *Eur. pat. Appl* 408,005
- [15] *U. S. pat* 4,990,701
- [16] *PCT Int. Appl. Wo* 90 80,755
- [17] *Jpn. Kokai* 01,319,442
- [18] *Eur. pat. Appl* 365,295