

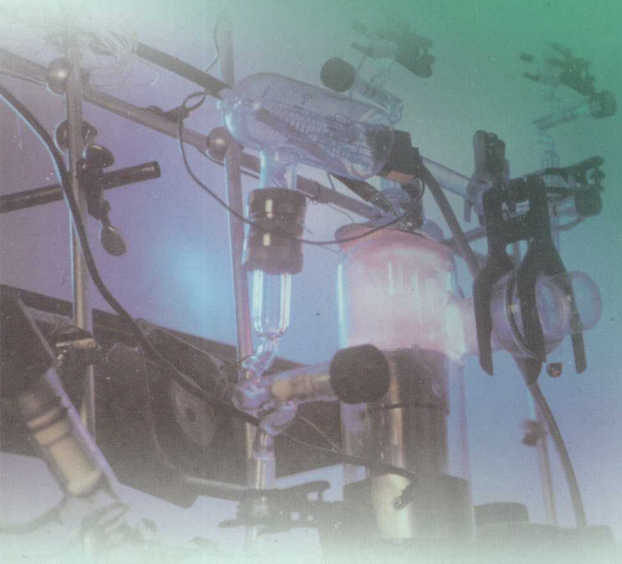
新世纪 全国高等中医药院校规划教材



制药工艺学实验

供药学类专业用

主编 王沛



全国百佳图书出版单位

中国中医药出版社



新世纪全国高等中医药院校规划教材

制药工艺学实验

(供药类专业用)

主 编 王 沛 (长春中医药大学)
副 主 编 石富强 (长春工业大学)
胡乃合 (山东中医药大学)
王桂红 (湖北中医药大学)
赵 琳 (辽宁中医药大学)
邵桂真 (开封制药集团)
王宝华 (北京中医药大学)

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

制药工艺学实验/王沛主编. —北京: 中国中医药出版社, 2010. 9
新世纪全国高等中医药院校规划教材

ISBN 978 - 7 - 5132 - 0021 - 9

I. ①制… II. ②王… III. ①制药工业 - 工艺学 - 实验 - 中医学院 - 教材
IV. TQ460. 1 - 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 110135 号

中国中医药出版社出版

北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层

邮政编码 100013

传真 010 64405750

北京时代华都印刷有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 850 × 1168 1/16 印张 5.75 字数 138 千字

2010 年 9 月第 1 版 2010 年 9 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 0021 - 9

*

定价 10.00 元

网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换

版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720

读者服务部电话 010 64065415 010 84042153

书店网址 csln.net/qksd/

新世纪全国高等中医药院校规划教材

《制药工艺学实验》编委会

- 主 编** 王 沛 (长春中医药大学)
- 副主编** 石富强 (长春工业大学)
- 胡乃合 (山东中医药大学)
- 王桂红 (湖北中医药大学)
- 赵 琳 (辽宁中医药大学)
- 邵桂真 (开封制药集团)
- 王宝华 (北京中医药大学)
- 编 者** 熊 阳 (浙江中医药大学)
- 刘永忠 (江西中医学院)
- 雷钧涛 (吉林医药学院)
- 程铁峰 (河南大学)
- 郑洪伟 (长春中医药大学)
- 毕 博 (吉林农业科技学院)
- 鲁曼霞 (湖南中医药大学)
- 王俊淞 (东北师范大学)
- 张红梅 (辽宁工程技术大学)
- 管清香 (吉林大学)
- 程桂茹 (长春工业大学)

编写说明

《制药工艺学实验》是新世纪全国高等中医药院校规划教材《制药工艺学》的配套教材。

制药工艺学是一门实践性很强的学科，其实验是依据《制药工艺学》教学大纲及实验大纲的要求编写而成，目的是通过实验加深对制药工艺学的基本理论和基本实践操作的理解，掌握药物制备工艺条件筛选的基本方法；掌握对药物进行结构修饰的基本方法；了解拼合原理在药物制备中的应用；培养学生理论联系实际的作风，实事求是、严格认真的科学态度与良好的工作习惯。

《制药工艺学实验》是按照工艺筛选实验、单元操作训练实验等部分进行叙述的，至于工艺筛选具体实验可以按教学的不同阶段要求来定，根据不同目的，对学生提出不同的要求。

本实验教材可供制药类、药学类、药物制剂等专业学生使用，亦可作为制药企业新药研发及规模生产筛选制备工艺的参考用书。

本实验教材在编写过程中，得到了各编委所在高校院系领导的大力支持，在此表示感谢。

由于时间仓促，限于作者水平，书中难免有欠妥、不当之处，敬请广大读者和同仁提出宝贵意见，以便再版时修订提高。

编者
2010年8月

目 录

实验室守则	1
实验一 氢化可的松的制备工艺	2
一、实验目的	2
二、实验原理	2
三、实验步骤	3
实验二 氟哌酸的制备工艺	6
一、实验目的	6
二、实验原理	6
三、实验步骤	7
实验三 氯霉素制备	10
一、实验目的	10
二、实验原理	11
三、实验步骤	11
实验四 去氧氟尿苷制备工艺	15
一、实验目的	15
二、实验原理	15
三、实验步骤	16
实验五 邻氟苯丙酮的制备工艺	20
一、实验目的	20
二、实验原理	20
三、实验步骤	20
实验六 苯妥英钠的制备工艺	23
一、实验目的	23
二、实验原理	23
三、实验步骤	24
附：苯妥英锌的制备工艺	25
实验七 地巴唑制备工艺	28
一、实验目的	28
二、实验原理	28
三、实验步骤	28
实验八 巴比妥制备工艺	30
一、实验目的	30

二、实验原理	30
三、实验步骤	30
实验九 盐酸普鲁卡因的制备工艺	32
一、实验目的	32
二、实验原理	32
三、实验步骤	32
实验十 邻苯二甲酰甘氨酸的制备工艺	34
一、实验目的	34
二、实验原理	34
三、实验步骤	35
实验十一 阿司匹林的制备工艺	36
一、实验目的	36
二、实验原理	36
三、实验步骤	36
附：阿司匹林铝制备工艺	37
实验十二 磺胺嘧啶银与磺胺嘧啶锌制备工艺	39
一、实验目的	39
二、实验原理	39
三、实验步骤	40
实验十三 美沙拉嗪制备工艺	41
一、实验目的	41
二、实验原理	41
三、实验步骤	41
实验十四 扑热息痛制备工艺	43
一、实验目的	43
二、实验原理	43
三、实验步骤	43
实验十五 苯乐来制备工艺	44
一、实验目的	44
二、实验原理	44
三、实验步骤	45
实验十六 磺胺醋酰钠制备工艺	46
一、实验目的	46
二、实验原理	46
三、实验步骤	46
实验十七 苯佐卡因制备工艺	48
一、实验目的	48

二、实验原理	48
三、实验步骤	48
实验十八 水杨酰苯胺制备工艺	50
一、实验目的	50
二、实验原理	50
三、实验步骤	50
实验十九 琥珀酸喘通制备工艺	52
一、实验目的	52
二、实验原理	52
三、实验步骤	52
实验二十 苦杏仁酸制备工艺	53
一、实验目的	53
二、实验原理	53
三、实验步骤	53
实验二十一 盐酸小檗碱的制备工艺	54
一、实验目的	54
二、实验原理	54
三、实验步骤	54
实验二十二 L-胱氨酸的制备工艺	56
一、实验目的	56
二、实验步骤	57
实验二十三 D-甘露醇注射液的制备工艺	58
一、实验目的	58
二、实验步骤	58
实验二十四 透明质酸的制备工艺	61
一、实验目的	61
二、实验步骤	62
实验二十五 前列腺素 E₂的制备工艺	63
一、实验目的	63
二、实验步骤	64
实验二十六 L-亮氨酸的制备工艺	66
一、实验目的	66
二、实验步骤	66
实验二十七 青霉素钾盐的制备工艺	68
一、实验目的	68
二、实验原理	68
三、实验步骤	68

实验二十八 芦丁磷脂复合物的制备工艺	70
一、实验目的	70
二、实验原理	70
三、实验步骤	71
实验二十九 当归挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺	73
一、实验目的	73
二、实验原理	73
三、实验步骤	73
实验三十 香丹注射剂的制备工艺	76
一、实验目的	76
二、实验步骤	76
实验三十一 乳剂的制备工艺	78
一、实验目的	78
二、实验步骤	78
实验三十二 混悬剂的制备工艺	80
一、实验目的	80
二、实验步骤	80
实验三十三 片剂的质量检查	82
一、实验目的	82
二、实验步骤	82

实验室守则

制药工艺学是一门实践性很强的学科，所以实验室工作是非常重要的，由于在实验室经常使用挥发性的、易燃性的各种有机试剂或溶剂，最容易发生的危险就是火灾。因此在实验中应严格遵守实验室的各项规章制度，从而可以预防各种事故的发生。

在实验室内禁止吸烟。实验室中使用明火时应考虑周围的环境，如周围有人使用易燃易爆溶剂时，应禁用明火。一旦发生火灾，不要惊慌，须迅速切断电源、熄灭火源，并移开易燃物品，就近寻找灭火的器材，扑灭着火。如容器中少量溶剂起火，可用石棉网、湿抹布或玻璃盖住容器，扑灭着火；其他着火，采用灭火器进行扑灭，并立即报告有关部门或拨打119火警电话报警。

在实验中如遇到割伤、烫伤情况，应用水充分清洗伤口，并取出伤口中的碎玻璃或残留固体，用无菌的绷带或创可贴进行包扎、保护。大伤口应注意压紧伤口或主血管，进行止血，并急送医院处理。

在实验中如遇化学试剂灼伤情况，需立即用大量水冲洗。酸性试剂灼伤，用3%~5%碳酸氢钠溶液淋洗；碱性试剂灼伤，则用2%醋酸溶液或1%硼酸溶液淋洗，最后水洗10~15分钟。严重者将灼伤部位拭干包扎好，到医院治疗。

实验中产生的废弃物不要丢在废纸篓或类似的盛器中，应该使用专门的废物箱。某些实验废物，如会放出毒气或能够自燃的废物（活性镍、磷、碱金属等），决不能丢弃在废物箱或水槽中。不稳定的化学品和不溶于水或与水不混溶的溶液也禁止倒入下水道，应将它们分类集中后处理。对倒掉后能与水混溶，或能被水分解或腐蚀性液体，必须用大量的水冲洗。同时也不要任何用剩的试剂倒回试剂瓶中，因为其一会对试剂造成污染，影响他人的实验；其二由于操作疏忽导致错误引入异物，有时会发生剧烈的化学反应甚至引起爆炸。

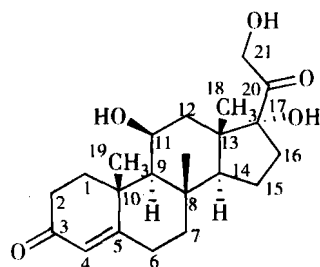
在实验前，对所做的实验应充分做好预习工作。通过预习，应知道反应的原理，可能发生的副反应、反应机制、实验操作的原理和方法，产物提纯的原理和方法，注意事项及实验中可能出现的危险及处置办法。同时还要了解反应中化学试剂的化学计量学用量，对化学试剂和物品的理化常数等要记录在案，以便查询。

做好实验记录和实验报告是每一个科研人员必备的基本素质。实验记录应记在专门的实验记录本上，实验记录应有连续的页码。所有观察到的现象、实验时间、原始数据、操作和后处理方法、步骤均应及时、准确、详细地记录在实验记录本上，并签名，以保证实验记录的完整性、连续性和原始性。

实验一 氢化可的松的制备工艺

氢化可的松(1-1)为常用糖皮质激素类药物,可调节糖、脂肪、蛋白质的生物合成及代谢,具有抗炎、抗病毒、抗休克及抗过敏作用,并可作为制备多种甾体药物的起始化合物。主要用于肾上腺皮质功能不足和自身免疫性疾病,以及某些感染的综合治疗。对消化性溃疡病、骨质疏松症、精神病、重症高血压忌用,充血性心力衰竭、糖尿病、急性感染性疾病慎用。目前虽已有若干疗效更高、副作用较少、具有特效的甾体类药物出现,但由于氢化可的松疗效确切,仍不失为重要的甾体类激素药物之一,在国内生产的激素品种中,它的产量最大。

化学名为11 α ,17 α ,21-三羟基孕甾-4-烯-3,20-二酮;分子式为C₂₂H₃₂O₅;相对分子质量376.22;mp 212 $^{\circ}$ C~222 $^{\circ}$ C。性状:白色或几乎白色的结晶性粉末,无臭,初无味,随后有持续苦味,遇光渐变质,熔融时分解;不溶于水,几不溶于乙醚,微溶于氯仿,溶于乙醇、丙酮。

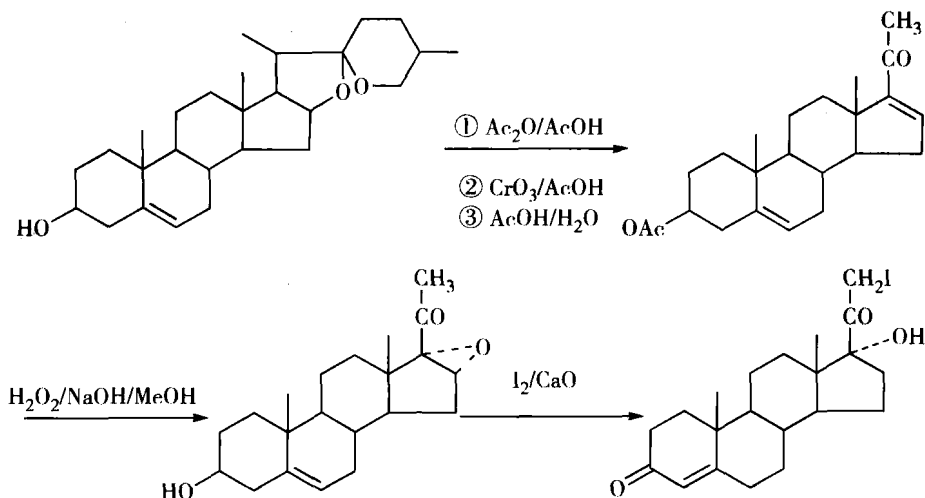


(1-1) 氢化可的松

一、实验目的

1. 掌握从穿山薯蓣中提取薯蓣皂苷元的方法。
2. 掌握半合成方法制备氢化可的松的方法。

二、实验原理



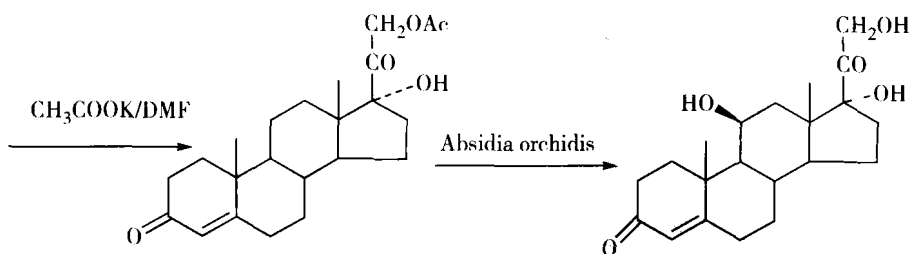


图 1-1 氢化可的松实验的制备原理

三、实验步骤

1. 薯蓣皂苷元的提取

(1) 取穿山薯蓣粗粉 (50g) 置圆底烧瓶中, 加水 250ml, 浓硫酸 20ml, 室温浸泡 24 小时, 文火加热回流 4~6 小时, 放冷, 倾出酸水液, 取酸性药渣, 用清水漂洗 3 次, 然后将药渣倒入乳钵中, 加碳酸钠粉末, 反复研磨, 调 pH 至中性, 水洗、抽干, 得中性药渣, 80℃ 干燥 12 小时, 得干燥药渣, 置乳钵中研成细粉。

(2) 将上述细粉置索氏提取器中, 以石油醚 (60℃~90℃ 沸程) 为溶剂, 连续回流提取 4~5 小时; 取石油醚提取物, 回收石油醚至剩余 10~15ml, 迅速倾入小三角烧瓶中, 放置使充分冷却, 过滤; 取沉淀部分, 用少量冷石油醚洗 2 次, 抽干, 即得薯蓣皂苷元粗品。

(3) 精制。取上述获得的薯蓣皂苷元粗品, 加无水乙醇, 或氯仿: 甲醇 (1:3) 重结晶, 得薯蓣皂苷元精品。

2. 双烯醇酮醋酸酯的制备

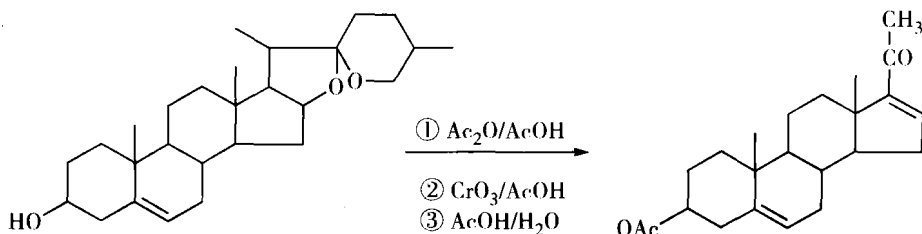


图 1-2 双烯醇酮醋酸酯的制备原理

(1) 将薯蓣皂苷元、乙酐、冰醋酸投入反应装置中。先抽真空, 然后升温使内温达到 191℃~200℃, 压力达到 450~500kPa 以上, 反应 0.5 小时。待反应完毕, 冷却, 加冰醋酸, 于 5℃~7℃ 时, 加入预先配好的铬酸溶液 (铬酐、醋酸钠和水的混合物), 使其自然升温到 60℃~70℃, 保温反应 20 分钟。当氧化反应完毕, 加热升温到 95℃, 开始蒸馏回收醋酸, 温度逐渐升到 110℃ 以上时, 改用减压装置回收醋酸到一定体积, 冷却, 加水稀释, 过滤, 洗涤, 得双烯醇酮粗品。

(2) 精制。双烯醇酮粗品用少量水加热溶解, 再冷却使粗品成球后与水分离, 将水放出后, 加入乙醇, 加热使溶解, 冷却到 0℃ 时分离出结晶, 用乙醇洗涤, 干燥得双烯醇酮酯

酸酯精品 (mp 165℃以上), 收率约为 55% ~ 57%。

3. 16 α ,17 α -环氧黄体酮的制备

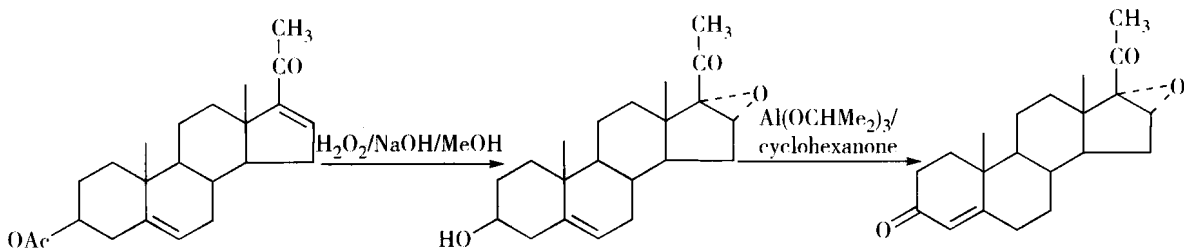


图 1-3 16 α ,17 α -环氧黄体酮的制备原理

(1) 将甲醇、双烯醇酮醋酸酯投入反应装置内, 搅拌升温至 28℃ ~ 30℃, 加入 20% 的苛性钠溶液, 使温度自然上升至 40℃, 保温 20 分钟, 冷却至 28℃ ~ 30℃, 慢慢滴入过氧化氢。控制氧化温度在 30℃ ± 2℃, 滴完后保温反应 3 小时, 室温放置, 待反应中残留过氧化氢含量降至 0.5% 以下, 反应结束, 环氧化合物析出 (mp 184℃左右)。

(2) 用冰醋酸中和反应液到 pH 8 ~ 9, 加热到 70℃。减压浓缩至糊状。加入甲苯, 加热回流提取, 冷却分层, 分去水层, 甲苯层用热水洗涤到 pH 7 后, 常压蒸馏除水, 直至馏出液澄清。然后加入环己酮, 蒸馏, 至蒸出液澄清为止。

(3) 加入异丙醇铝, 在 115℃ ~ 120℃ 回流 1.5 小时, 稍冷加入苛性钠溶液, 水蒸气蒸馏回收甲苯, 趁热过滤, 滤饼用热水洗至中性, 乙醇洗, 干燥, 得环氧黄体酮 (mp 201℃以上), 收率 75% 左右。

4. 17 α -羟基黄体酮的制备

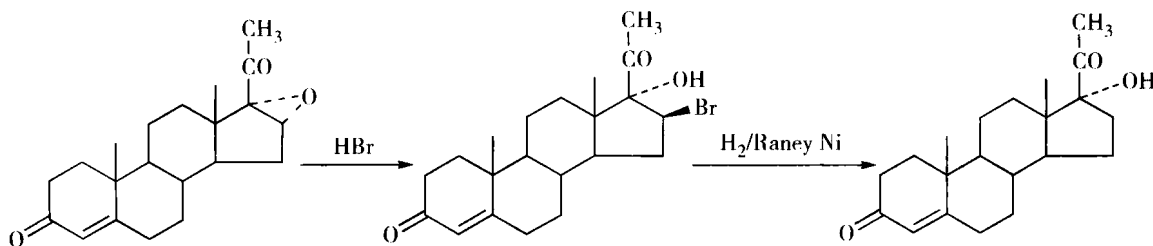
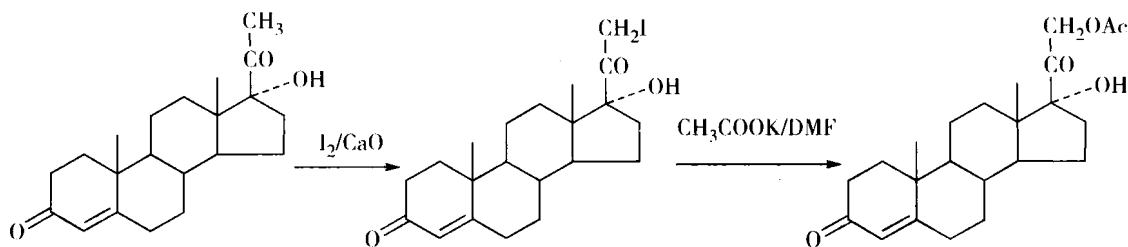


图 1-4 17 α -羟基黄体酮的制备原理

(1) 将环氧黄体酮加入已冷却到 15℃ 的 56% 氢溴酸中, 温度不超过 26℃, 加毕, 反应 1.5 小时。将反应物倾入水中, 静置, 过滤, 用水洗涤到中性和无氯离子 (用硝酸银试液检查), 分离得 16 α -溴-17 α -羟基黄体酮。

(2) 将分离得到的 16 α -溴-17 α -羟基黄体酮溶于乙醇中, 加入冰醋酸及雷尼镍, 排除罐内空气后, 以 20kPa 的压力通入氢气, 于 34℃ ~ 36℃ 时滴加醋酸铵-吡啶溶液, 滴完后继续反应, 直到溴全部脱去 (取少量反应液用铜丝作焰色反应), 即停止通氢气。加热至 68℃ 左右保温 15 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩回收乙醇后, 冷却, 加水稀释, 过滤, 水洗至中性, 干燥, 得 17 α -羟基黄体酮 (mp 184℃), 收率为 95% 左右。

5. 17 α -羟基-21-醋酸黄体酮的制备图 1-5 17 α -羟基-21-醋酸黄体酮的制备原理

(1) 将 17 α -羟基黄体酮加入氯仿和总量 1/3 的氯化钙-甲醇溶液中，搅拌至全溶，加入氧化钙，于 0 $^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 慢慢滴加已溶于总量 2/3 的氯化钙-甲醇溶液中的碘液，维持该温度继续反应 1.5 小时再加入预先冷冻 (-10 $^{\circ}\text{C}$) 的氯化铵水溶液，静置分层，过滤，分取氯仿层（水层可回收碘），减压回收氯仿至结晶析出。加入甲醇，继续浓缩至干，加入二甲基甲酰胺使溶解，此即为 17 α -羟基-21-碘黄体酮溶液。

(2) 将碳酸钾加入二甲基甲酰胺中，于搅拌下加入醋酸和醋酐，加毕升温到 90 $^{\circ}\text{C}$ ，反应 0.5 小时，冷却至 20 $^{\circ}\text{C}$ ；加入上述制备的 17 α -羟基-21-碘黄体酮溶液中，逐步升温到 90 $^{\circ}\text{C}$ ，保温反应 0.5 小时，待反应完毕，冷却到 -10 $^{\circ}\text{C}$ ，过滤，水洗，干燥，得 17 α -羟基-21-醋酸黄体酮 (mp 226 $^{\circ}\text{C}$)，收率 95% 左右。

6. 氢化可的松的制备

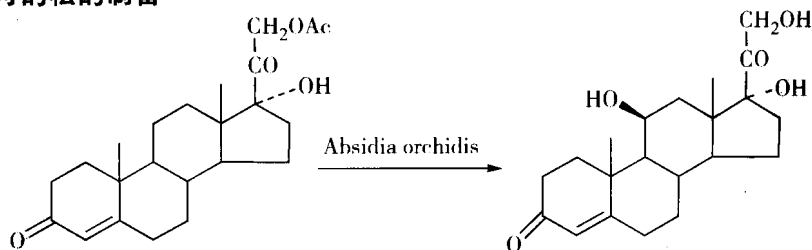


图 1-6 氢化可的松的制备原理

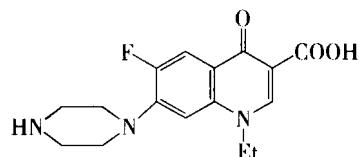
(1) 将玉米浆、酵母膏、硫酸铵、葡萄糖粉及水投入发酵罐中，搅拌，用氢氧化钠溶液调整 pH 5.7~6.3，加入 0.03% 豆油，120 $^{\circ}\text{C}$ 灭菌，通入无菌空气，降温至 27 $^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$ ，接入蓝色梨头霉 (*Absidia orchidis*) 孢子悬浮液，维持罐压 60kPa，控制排气量，通气搅拌发酵 28~32 小时，用氢氧化钠调 pH 5.5~6.0，投入发酵体积 0.15% 的 17 α -羟基-21-醋酸黄体酮，氧化 24 小时后，取样作比色实验检查反应终点。到达终点后滤除菌丝，发酵液用醋酸丁酯多次提取，合并提取液，减压浓缩至适量，冷却至 0 $^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ ，过滤，干燥，得粗品 (mp 195 $^{\circ}\text{C}$)，收率 46% 左右。

(2) 精制。粗品可用 16~18 倍的含 8% 甲醇的二氯乙烷溶液，加热回流使全溶，趁热过滤，滤液冷却至 0 $^{\circ}\text{C} \sim 5^{\circ}\text{C}$ ，冷冻，结晶，过滤，干燥，得氢化可的松 (mp 202 $^{\circ}\text{C}$ 以上)。

(3) 重结晶。精制品加 16 倍左右的甲醇或乙醇重结晶，即得精品 (mp 212 $^{\circ}\text{C}$ 以上)，精制率 94%~95%。

实验二 氟哌酸的制备工艺

氟哌酸(2-1)为第三代喹诺酮类药物,具有抗菌谱广、作用强的特点,尤其对革兰阴性菌,如绿脓杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷白杆菌、奇异变形杆菌、产气杆菌、沙门菌、沙雷菌、淋球菌等有强的杀菌作用,其最低抑菌浓度(MIC)远较常用的抗革兰阴性菌药物为低。对于金黄色葡萄球菌,本品的作用也较庆大霉素为强。临床用于咽喉炎、扁桃体炎、肾盂肾炎、尿道炎、泌尿系统感染和肠道的细菌感染;也可用于耳鼻喉科、妇科、皮肤科等感染性疾病的治疗。



(2-1) 氟哌酸

氟哌酸的化学名为1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸。该化合物为微黄色针状晶体或结晶粉末, mp 216°C ~ 220°C, 易溶于酸及碱, 微溶于水。

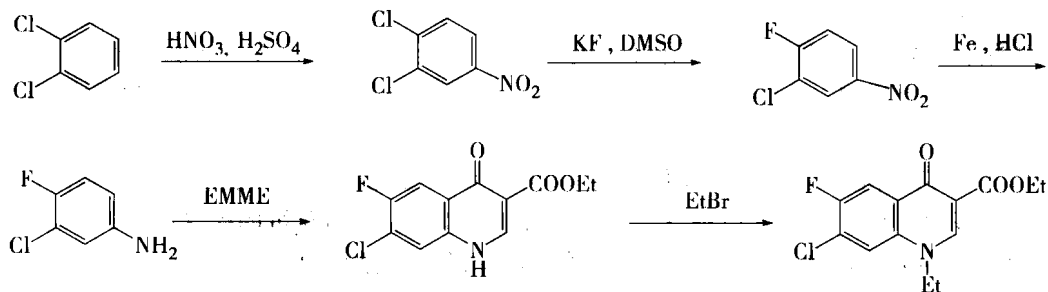
氟哌酸的化学名为1-乙基-6-氟-1,4-二氢-4-氧-7-(1-哌嗪基)-3-喹啉羧酸。该化合物为微黄色针状晶体或结晶粉末, mp 216°C ~ 220°C, 易溶于酸及碱, 微溶于水。

一、实验目的

1. 通过对氟哌酸生产工艺的学习, 基本了解氟哌酸生产工艺。
2. 通过对氟哌酸合成路线的比较, 掌握实际生产工艺优选的几个基本要求。
3. 通过实际操作, 对工艺中涉及的各类反应特点、机制、操作要求、反应终点的控制等知识有所了解。
4. 掌握各步中间体的质量控制方法。

二、实验原理

氟哌酸的制备方法很多, 按不同原料及路线划分约有十几种, 但我国药品工业生产中以下述路线为多。将氟氯苯胺与乙氧基次甲基丙二酸二乙酯高温缩合, 环合得6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸乙酯, 再用溴乙烷乙基化, 得1-乙基-6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸乙酯, 再与由醋酐和硼酸形成的(AcO)₃B反应生成硼螯合物, 在DMSO中与哌嗪缩合, 最后经NaOH水解得氟哌酸。



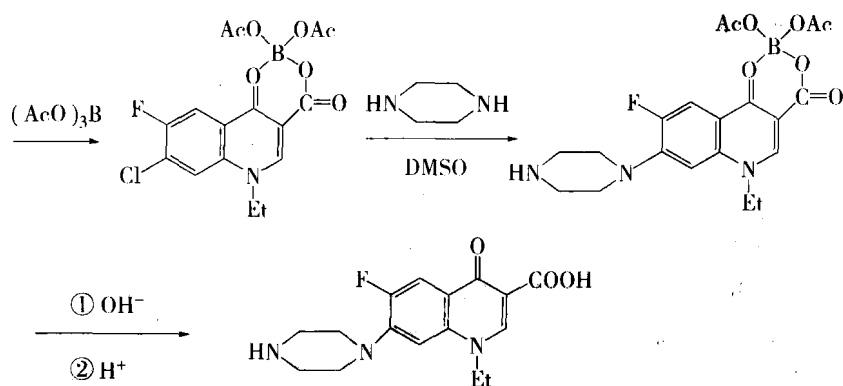


图 2-1 氟哌酸实验的制备原理

三、实验步骤

1. 3,4-二氯硝基苯的制备

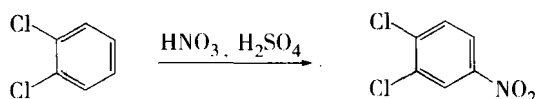


图 2-2 3,4-二氯硝基苯的制备原理

于装有搅拌器、回流冷凝器、温度计、滴液漏斗的四颈瓶中，先加入硝酸 51g，水浴冷却下，滴加硫酸 79g，控制滴加速度，使温度保持在 50°C 以下。滴完后换一滴液漏斗，于 $40^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ 内滴加邻二氯苯 35g，40 分钟内滴完，升温至 60°C ，反应 2 小时，静止分层，将上层油状液体倾入 5 倍量的水中，搅拌，固化，放置 30 分钟，过滤，水洗至 pH 7，真空干燥，称重，计算收率。

2. 4-氟-3-氯-硝基苯的制备

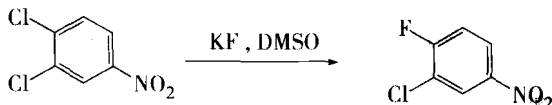


图 2-3 4-氟-3-氯-硝基苯的制备原理

在装有搅拌器、回流冷凝器、温度计、氯化钙干燥管的四颈瓶中，加入二氯硝基苯 40g，二甲基亚砷（无水）73g，无水氟化钾 23g，升温到回流温度 $194^\circ\text{C} \sim 198^\circ\text{C}$ ，在此温度下快速搅拌 1~1.5 小时，冷却至 50°C 左右，加入 75ml 水，并充分搅拌，倒入分液漏斗中，静置分层，分出下层油状物，按水蒸气蒸馏装置进行水蒸气蒸馏，得淡黄色固体，过滤，水洗至中性，真空干燥，得 4-氟-3-氯-硝基苯。

3. 4-氟-3-氯苯胺的制备

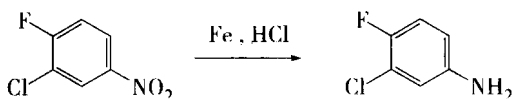


图 2-4 4-氟-3-氯苯胺的制备原理

在装有搅拌器、回流冷凝器、温度计的三颈瓶中投入铁粉(60目)51.5g,水173ml,氯化钠4.3g,搅拌下于100℃活化10分钟,降温至85℃,快速搅拌,并加入一半4-氟-3-氯-硝基苯(30/2)g,温度自然升至95℃,10分钟后再加入另一半4-氟-3-氯-硝基苯(30/2)g,于95℃反应2小时,然后将反应液进行水蒸气蒸馏,馏出液中加冰,使产品固化完全,过滤,于30℃下干燥,得4-氟-3-氯苯胺(mp 44℃~47℃)。

4. 乙氧基次甲基丙二酸二乙酯(EMME)的制备

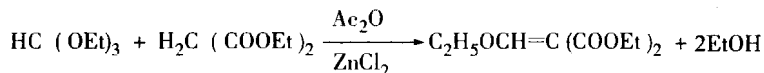


图 2-5 乙氧基次甲基丙二酸二乙酯的制备原理

于装有搅拌器、温度计、滴液漏斗、蒸馏装置的四颈瓶中加入原甲酸三乙酯78g,丙二酸二乙酯30g,氯化锌0.1g,搅拌,加热,升温至120℃,蒸出乙醇。降温至70℃,于70℃~80℃内滴加第二批原甲酸三乙酯20g及醋酐6g,于0.5小时内滴完,然后升温到152℃~156℃保温反应2小时。然后冷却至室温,将反应液倒入圆底烧瓶中,真空减压回收原甲酸三乙酯(沸点140℃,70℃/5.3kPa),冷却到室温,减压蒸馏,收集(120℃~140℃/666Pa)馏分,得乙氧基次甲基丙二酸二乙酯,收率70%。

5. 6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸乙酯的制备

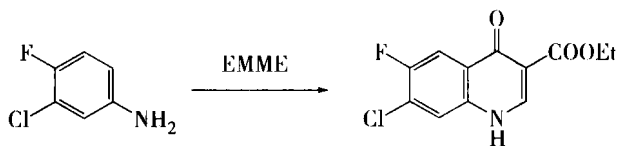


图 2-6 6-氟-7-氯-1,4-二氢-4-氧-喹啉-3-羧酸乙酯的制备原理

在装有搅拌器、回流冷凝器、温度计装置的三颈瓶中分别投入4-氟-3-氯苯胺15g,乙氧基次甲基丙二酸二乙酯(EMME)24g,快速搅拌下加热到120℃,于120℃~130℃反应2小时,放冷至室温,将回流装置改成蒸馏装置,加入石蜡油80ml,加热到260℃~270℃,有大量乙醇生成,回收乙醇反应0.5小时,冷却到60℃以下过滤,滤饼分别用甲苯、丙酮洗至滤饼呈灰白色,烘干,测熔点(mp 297℃~298℃),计算收率。