

法也逊于氢气还原法所得产品。

几年的实践,表明以邻二氯苯为原料,经硝化、氟化和还原生产氟氯苯胺是一条较佳的路线,如能吸取硝化和铁粉还原法的合理经验,或者采用氢气加压还原法,质量将更为理想。如在氟化反应中,能革除昂贵的二甲基亚砷或二甲基甲酰胺、降低氟化钾的配比,对氟氯苯胺的生产,将是又一个根本性的突破。

参 考 文 献

- [1] Ingold C K et al: J Chem Soc 1928: 419
- [2] Diep B K et al: ibid 1968: 2784
- [3] 张水泉: 广州化工 1986, 45(1): 45
- [4] 同上: 上海医药情报研究 1986, (2): 26
- [5] 同上: 本刊 1987, 18: 269
- [6] 郭惠元等: 本刊 1989, 20: 130
- [7] 王尔华: 中国药科大学学报 1989, 20: 309
- [8] McMaster L et al: J Am Chem Soc 1928, 5: 3038
- [9] 张荣根等: 华西药学杂志 1988, 3: 26
- [10] 石川延男: 工业化学杂志 1966, 69: 1448
- [11] US 1987, 4642399; [CA 1987, 106: 138076t]
- [12] 贺 英等: 西安化工 1988, (2): 18
- [13] 陈芬儿等: 华西药学杂志 1989, 4: 173

SERVEY ON PRODUCTION AND RESEARCH OF 3-CHLORO-4-FLUOROANILINE

ZHANG Shui-Quan

(Huaihai Pharmaceutical Factory, Shanghai 201204)

ABSTRACT The recent situations in the laboratory research and industrial production of 3-chloro-4-fluoroaniline, particularly the reactions and the products quality of chlorination, nitration, fluorination and reduction, are reviewed.

Key Words 3-chloro-4-fluoroaniline, chlorination, nitration, fluorination, reduction, preparation, quality

[1990年5月3日收稿]

酮基布洛芬合成路线图解

GRAPHICAL SYNTHETIC ROUTES OF KETOPROFEN

武引文* 颜廷仁

(河北医学院药系, 石家庄 050017)

WU Yin-Wen*, YAN Ting-Ren

(Pharmacy Department, Hebei Medicine College, Shijiazhuang 050017)

酮基布洛芬(ketoprofen, 1), 化学名 3-苯甲酰- α -甲基苯乙酸, 是较好的非甾体解热消炎镇痛药。其消炎镇痛作用与消炎痛相似, 比阿司匹林强 150 倍; 其解热作用比消炎痛大 4 倍, 比阿司匹林大 100 倍。临床上用于治疗慢性类风湿性关节炎、变形性关节炎、外伤和术后疼

痛。在治疗类风湿性关节炎及骨关节炎时,其消炎镇痛效果比布洛芬强;副反应主要在肠道,头痛较少见^[1]。我国 1988 年始有生产。本药自 70 年代初以来,报道的合成方法很多,但最后均通过水解(氰基或酯)、氧化等法制取。近年来出现了生物发酵选择性氧化生成酮基布洛芬的方法。在大规模工业生产中以苯乙烯为原料生产酮基布洛芬可能成为主要方法。现就上述几类方法图解如下:

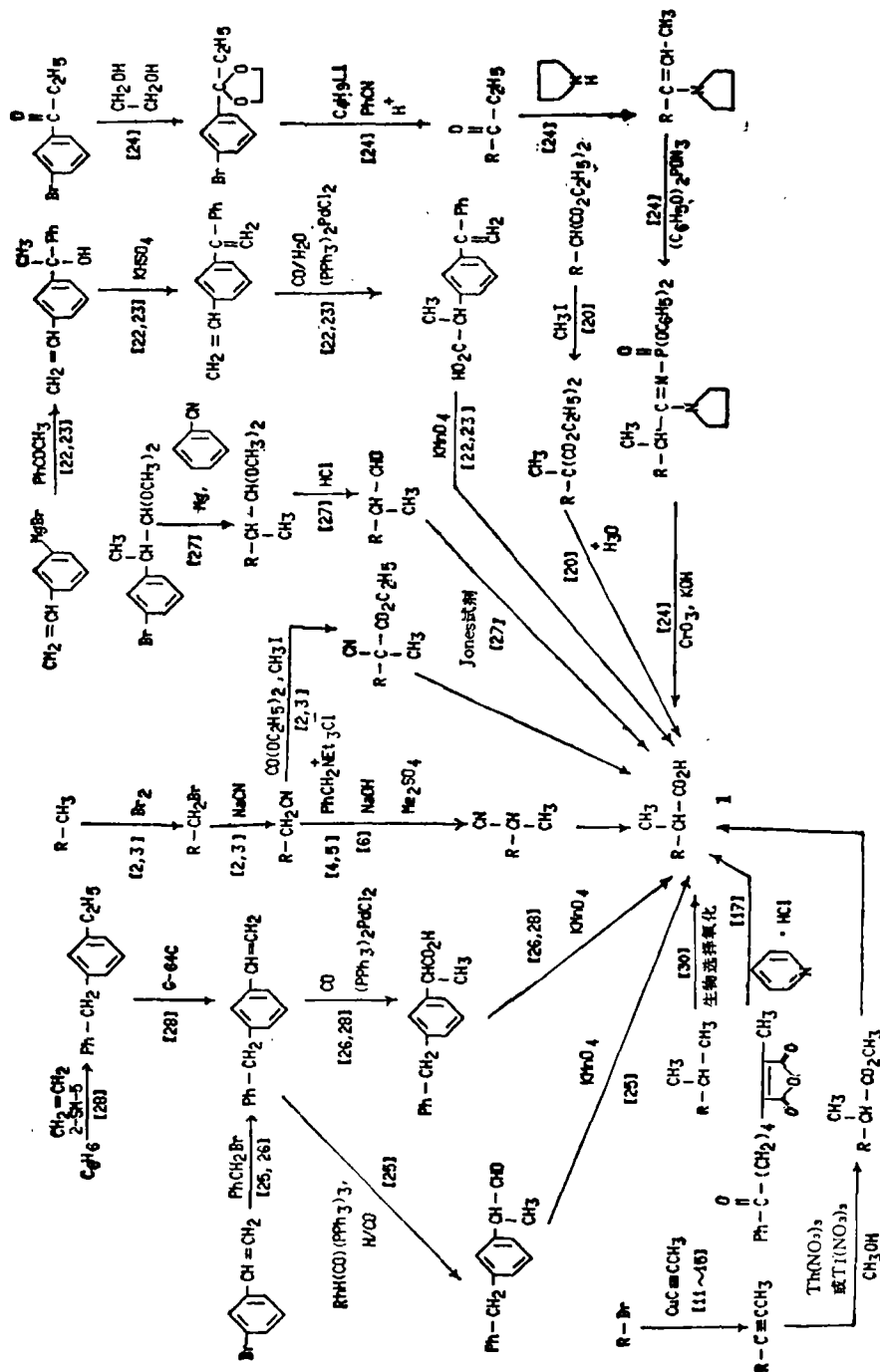


图 1 注: R 为 $C_6H_5-C(=O)-$

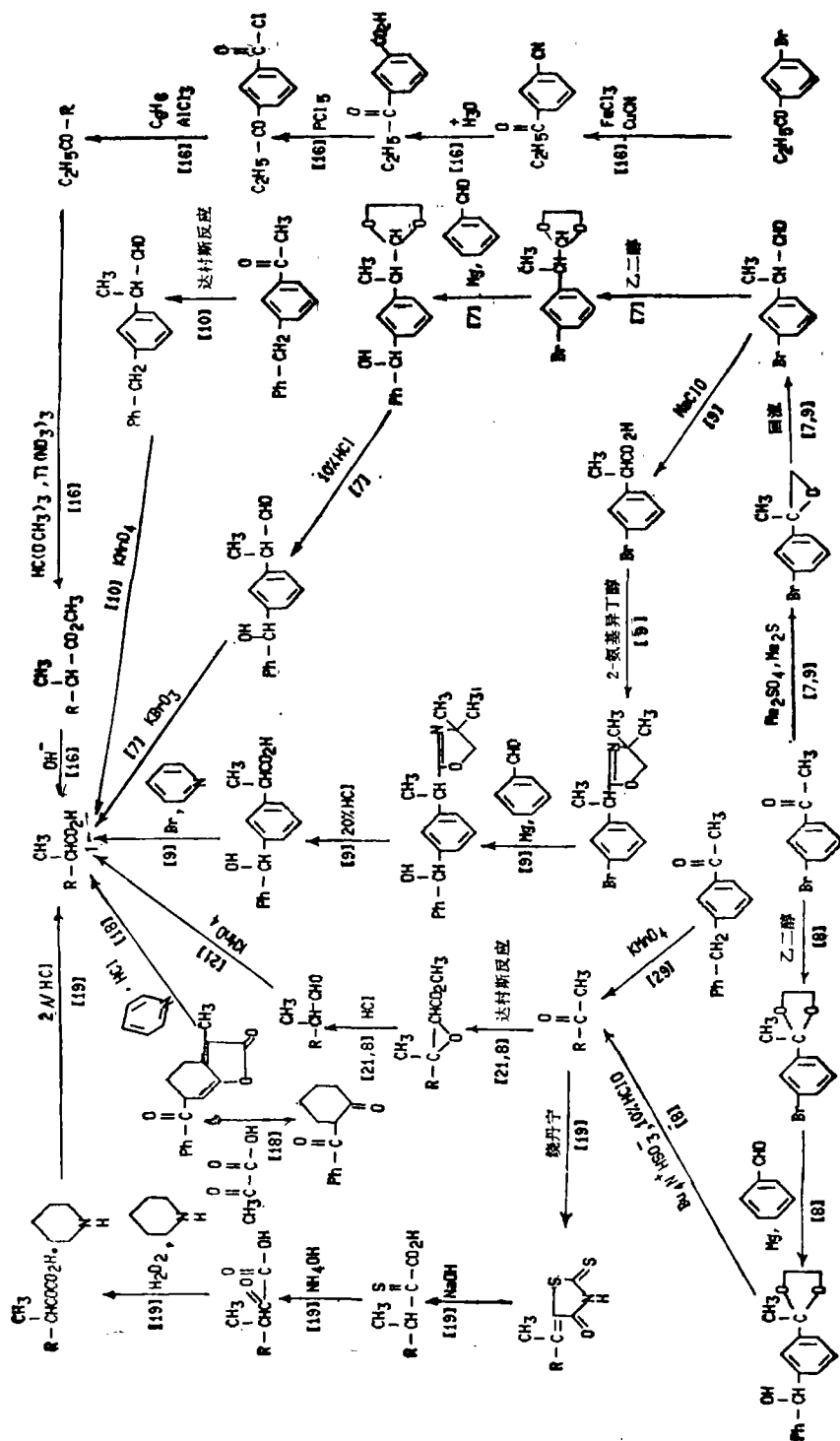


图 2

参 考 文 献

- [1] 张承耀主编: 现代临床药物研究进展, 1987, 349~352 页, 化学工业出版社, 北京
- [2] 瞿崇秋等: 本刊 1985, 16(4):7
- [3] US 1972,3641127; (S Afr 68-00524, CA 1969, 70: 77597c.
- [4] (Ger Offen 1978, 2744833); CA 1978, 39:42815n
- [5] (Fr Demande 1978, 2367728); CA 1979, 90: 103655e
- [6] (Fr Demande 1980, 2422619); CA 1980, 92: 163722a
- [7] (日本公开特许 80-04311); CA 1980, 92:215047 f
- [8] (日本公开特许 82-165339); CA 1983, 98:53411 q
- [9] (日本公开特许 81-110644); CA1982, 96:68795 a
- [10] 日本公开特许 80-36450; (CA 1980, 93:132219 t)
- [11] (Ger Offen 1978, 2744834); CA 1978, 89:42814m
- [12] (日本公开特许 77-36642); CA 1978, 88:50513 g
- [13] (Austrian 1979,351516); CA 1979, 91:175026 u
- [14] (USSR 1979, 679127); CA 1980, 92: 22266t
- [15] (Fr Demande 1978, 2367727); CA 1979, 90: 103656f
- [16] (Ger Offen 1979, 2913770); CA 1980, 92:58448t
- [17] (日本公开特许 79-09251); CA 1979, 90:168308 p
- [18] (Ger Offen 1976, 2624177); CA 1977, 86:106188b
- [19] (日本公开特许80-38360); CA 1980, 93:167939 v
- [20] (日本公开特许 80-24117); CA 1980, 93:167938 u
- [21] (Pol 1984, 123925); CA 1985, 103:104712v
- [22] (Eur 1988, 282065); CA 1989, 110:57314z
- [23] (日本公开特许88-233948); CA 1989, 110:153925 v
- [24] Kawal N et al: Chem Pharm Bull 1983, 31:3139
- [25] (日本公开特许 88-230652); CA 1989, 111:7064 t
- [26] (日本公开特许 88-230653); CA 1989, 111:7065u
- [27] (日本公开特许 81-169645); CA 1982, 96:199305 p
- [28] (PCT Int Appl 88-07032); CA 1989, 110: 192437g
- [29] (日本公开特许88-238035); CA 1989, 110:153910 m
- [30] (Eur 1986, 205215); CA 1987, 107:132619w

[1989年9月14日收稿]

博士、硕士学位论文摘要

L-多巴的不对称催化合成法

西北大学化工系 1990 届研究生 孙晓莉

导师: 杨哲民 张生勇^a(^a第四军医大学化学教研室, 西安 710032)

L-多巴是治疗帕金森氏病和肝昏迷的药物。70 年代实现了 L-多巴的不对称合成法工业化生产。优点是催化剂具有很高的活性和立体选择性, 成本低廉。

我们以香兰素或胡椒醛为原料, 经 Erlennmeyer 反应制得 2-甲基-4-取代-5-嘧啶酮, 经温和水解得 α -乙酰胺基肉桂酸衍生物。环化反应用金属钠代替无水乙酸钠作催化剂, 产率较高。

手性二膦配体(S,S)-(+)-2, 3-O-亚异丙基-2, 3-二羟基-1, 4-双(二苯膦基)丁烷(DiOP)。按通用方法由(-)-酒石酸制得, 有三部反应经改进, 总产率提高 10%。

手性铑阳离子络合物[Rh(COD)DiOP]⁺PF₆⁻由 DiOP、[Rh(COD)Cl]₂和NH₄PF₆制成。

α -乙酰胺基肉桂酸衍生物在手性铑催化剂存在下进行立体有择加氢, 化学转化率 100%, 光学产率 75%。粗品经重结晶, e.e. 值高于 90%。

氢化产物用 47% HBr 或 20% HCl 水解即得 L-多巴, 总产率约 50%, e.e. 值为 90~93%。

CATALYTIC ASYMMETRIC SYNTHESIS OF L-DOPA

SUN Xiao-Li; Supervisors: YANG Zhe-Min;
ZHANG Sheng-Yong^a

(Chemical Engineering Dep., Northwest University
Xian; ^aDept. Chemistry, The Fourth Military
Medical University, Xian 710032)

The catalyst used in the asymmetric synthesis of L-dopa has very high catalytic activity and stereoselectivity.

Vanillin or piperonal was used as starting ma-

(下转第 313 页)