

(1*R*,2*S*)-2-氟环丙胺对甲苯磺酸盐 合成工艺的改进

吕红兵^{1,2}, 邱滔^{1*}

(1.常州大学石油化工学院,江苏常州 213164;
2.常州博海威医药科技股份有限公司,江苏常州 213164)

摘要:研究了(1*R*,2*S*)-2-氟环丙胺对甲苯磺酸盐的合成工艺。以丁二烯为原料,经过成环、氧化、还原、拆分等反应,设计合成(1*S*,2*S*)-2-氟环丙甲酸,通过考察与优化确定了最佳反应条件;进一步制得目标产物(1*R*,2*S*)-2-氟环丙胺对甲苯磺酸盐,产物收率达到75%。

关键词:(1*R*,2*S*)-2-氟环丙胺对甲苯磺酸盐;丁二烯;环丙烷;氧化还原;手性分离

中图分类号:O623.21

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2024)S1-0218-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2024.S1.039

Improvement on synthesis process of (1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropylamine *p*-toluenesulfonate

LV Hong-bing^{1,2}, QIU Tao^{1*}

(1.School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou 213164, China;

2.Changzhou BOHIV Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Changzhou 213164, China)

Abstract:The synthesis process of (1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropylamine *p*-toluenesulfonate is studied. (1*S*,2*S*)-2-fluorocyclopropanecarboxylic acid is synthesized from butadiene through cyclization, oxidation, reduction, resolution, and other reactions, and the optimal reaction conditions are determined. Further, (1*R*,2*S*)-2-fluoro-cyclopropylamine *p*-methanesulfonate, the target product, is obtained with a total yield of 75%.

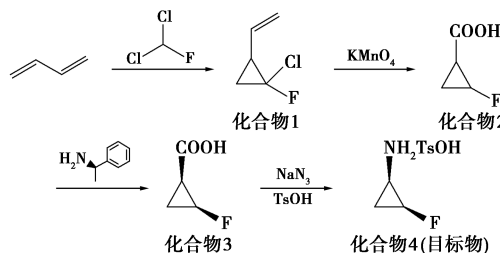
Key words:(1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropylamine *p*-toluenesulfonate; butadiene; cyclopropane; oxidation-reduction; chiral separation

(1*R*,2*S*)-2-氟-环丙胺是合成第四代喹诺酮类药物西他沙星的一个关键中间体,在合成西他沙星的过程中起着至关重要的作用,同时也可以用作合成其他医药化合物^[1]。西他沙星是日本第一制药三共株式会社开发的一类广谱抗菌活性优异的含氟喹诺酮类抗菌药^[2-3],属于第四代喹诺酮类抗菌素,其抗菌谱及抗菌能力达到了新的高峰^[4-5]。西他沙星对革兰阴性菌、革兰阳性菌和厌氧菌等临床分离株具有很强的广谱抗菌活性^[6-8],用于治疗呼吸道和泌尿系统重度感染,特别适用于对普通氟喹诺酮类抗菌药产生严重抗药性的严重感染^[9-12]。

对于(1*R*,2*S*)-2-氟-环丙胺的合成文献中有很多方案。HayaKawa等^[13-14]选择以丁二烯为原料合成了用Boc保护氨基的2-氟-环丙胺。Akiba等^[15-17]选用手性氨基醇合成目标产物。Shiro Terashima等^[18-19]以手性胺合成制备了目标化合物。

本文采用丁二烯为原料,并对原有路线加以改进与优化,减少反应步骤,使其具有工业化生产的优

势,经过成环反应、氧化反应、还原反应和手性拆分等步骤,得到(1*R*,2*S*)-2-氟-环丙胺的对甲苯磺酸盐。其合成步骤如下:



1 实验部分

1.1 仪器与试剂

SGW-531 自动旋光仪(上海仪电物理光学仪器有限公司),旋转蒸发仪。

丁二烯,二氯一氟甲烷,四丁基溴化铵,二氯甲烷,高锰酸钾,铝镍合金,1,2-乙二胺,R-苯乙胺,甲基叔丁基醚,氯甲酸乙酯,三乙胺,丙酮,叠氮化钠,4A 粉末分子筛,叔丁醇,对甲苯磺酸。

收稿日期:2024-01-23;修回日期:2024-03-21

作者简介:吕红兵(1993-),男,硕士生,助理工程师,研究方向为化学工艺,1121067571@qq.com;邱滔(1967-),男,博士,研究员,研究方向为绿色化学工艺,通讯联系人,0519-863300181,qiutao@cczu.edu.cn。

1.2 实验步骤

1.2.1 2-氯-2-氟-1-乙基环丙烷(1)的合成

将四丁基溴化铵(0.1 g, 0.000 3 mol)加入至内温控制在5~10℃的氢氧化钠溶液(50 g, $\omega = 50\%$)中,搅拌状态下滴加丁二烯(8.1 g, 0.15 mol)的二氯甲烷溶液(二氯甲烷 15 mL),滴加完毕后保持10~15℃,缓慢滴加氟利昂(18.5 g, 0.18 mol)的二氯甲烷溶液(二氯甲烷 15 mL),滴加完毕,将体系升至室温密闭搅拌12 h后,加入水10 mL,分别用二氯甲烷60 mL、30 mL、30 mL提取3次,合并有机层后盐酸($c = 1 \text{ mol/L}$, 50 mL)洗,静止分层,浓缩得到化合物(1),收率为51.8%。

1.2.2 2-氟环丙烷羧酸(2)的合成

将化合物(1)(0.15 mol)的二氯甲烷溶液浓缩去部分溶剂,加入三口瓶中,加入300 mL水、0.9 g四丁基溴化铵,高速搅拌,初始温度控制在10~15℃,分批加入高锰酸钾(50 g, 0.316 mol),控制在30℃以下,约2~3 h加完后继续反应0.5 h,反应完全,降温至15℃以下,滴加浓硫酸调节 $\text{pH} \leq 1$,继续搅拌10 min后过滤,滤饼分别用水及二氯甲烷泡洗打浆,抽滤,合并滤液,静置分层,水层二氯甲烷提取,合并二氯甲烷层,减压浓缩得化合物(2)的前驱体。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.76(s, 1H), 0.73(m, 1H), 0.95(m, 1H), 1.24~1.07(m, 1H)。

加入10~15℃的10%氢氧化钠溶液中,搅拌控制温度在30~40℃,加入铝镍合金、乙二胺,滴加40%氢氧化钠,滴加完毕室温搅拌8 h,反应完全后过滤,滤液用浓盐酸调节 $\text{pH} = 1$,加入甲基叔丁基多次提取水层至提取完全,合并有机层,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液减压浓缩得化合物(2),收率为60%。

1.2.3 (1*S*,2*S*)-2-氟环丙甲酸(3)的合成

将化合物(2)加入分馏反应釜中,高真空减压分馏,80~100℃馏分主要为反式化合物(2),110~130℃有顺反式交叉部分,检测中间体馏分和残留物,当釜内残留物化合物(2)的顺式混合物大于98.5%即可结束,收率40%~50%。顺式混合物用甲基叔丁基醚搅拌混合后过滤,滤液缓慢加入*R*-苯乙胺,加毕,室温搅拌12 h后降温至0℃,继续搅拌1~2 h过滤,滤饼用甲基叔丁基醚淋洗,烘干得*R*-复盐粗品,粗品用2倍体积甲基叔丁基醚加热回流1 h后降温至5℃,继续搅拌1~2 h后过滤,固体干燥得980 g合格*R*-复盐。

将*R*-复盐980 g溶于1 000 g水中,降温至0~5℃,用40%氢氧化钠调节 $\text{pH} = 12 \sim 14$,加入甲基叔

丁基醚1 000 mL提取2次,合并甲基叔丁基醚浓缩回收纯化*R*-苯乙胺。水层降温至0℃,用浓盐酸调节 $\text{pH} = 1$ 加入盐饱和,甲基叔丁基醚1 000 mL提取至无产物,合并醚,无水硫酸镁干燥、过滤,滤液减压浓缩得产物478 g,收率46.0%。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 8.323(bs, 1H), 4.818(dm, $J = 63.45 \text{ Hz}$, 1H), 2.123~1.472(m, 2H), 1.243~1.071(m, 1H)。MS, m/z : 104.1。

1.2.4 (1*R*,2*S*)-2-氟-环丙胺对甲苯磺酸盐(4)的合成

将化合物(3)与丙酮8 670 mL混合,降温至0℃以下,滴加三乙胺后,控制-5~5℃滴加氯甲酸乙酯的丙酮溶液(丙酮1 730 mL),约1 h滴完后继续在-5~5℃搅拌30 min,降温至-15~-10℃,加入叠氮化钠水溶液(水5 000 mL),5 min加完,在0~5℃搅拌1 h, TLC检测反应完全,加入甲苯10 000 mL、水14 000 mL搅拌分层,水层用甲苯1 000 mL提取,合并甲苯层,依次用水5 000 mL、饱和盐水5 000 mL洗,有机层用无水硫酸镁干燥、过滤。

反应釜中加入叔丁醇,4A粉末分子筛加热至70~80℃,控制70~80℃滴加滤液,滴加完毕,继续在70~80℃加热4 h后室温搅拌12 h、过滤,滤液加入对甲苯磺酸(TsOH),减压浓缩至体积6~8 L后析出大量固体,降温至-5~0℃,搅拌1 h后过滤,滤饼用甲苯淋洗,真空干燥得产品1 855 g,收率75%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD), δ : 7.71(d, $J = 8.25 \text{ Hz}$, 2.5H), 7.25(d, $J = 8.24 \text{ Hz}$, 2.5H), 4.83(ddd, $J = 63.0, 6.5, 2.9 \text{ Hz}$, 2.5H, 1H), 3.12(m, 1H), 2.35(s, 4H), 1.45(m, 1H), 1.17(m, 1H)。

2 结果与讨论

2.1 化合物(1)的合成工艺优化

由于卡宾(又称为碳宾/碳烯,是一种含有两个未成键电子的高活性中间体,是 $\text{H}_2\text{C}:$ 和它的取代衍生物的通称)同时具有空轨道和孤对电子,因此其易与不饱和烯烃发生环加成反应。单线态卡宾的环加成是立体专一的,卡宾上未成键电子对与烯烃的两个电子通过三元环过渡态形成两个键,这种一步协同成环保持了反应的立体专一性。强碱条件下,二碘氟甲烷、二溴氟甲烷、二氯氟甲烷均可以生成氟卡宾,且均能够与1,3-丁二烯发生加成反应生成环丙烷衍生物。但考虑到文献中提及的二溴氟甲烷和二碘氟甲烷的价格较贵,且二氯氟甲烷作为一种常见易得制冷剂较适合工业化放大生产,所以,本方案

选用二氯氟甲烷作为卡宾前体。

原料摩尔比对环丙烷衍生物的收率影响如表 1 所示。

表 1 原料物质的量比对环丙烷衍生物的收率影响

组号	$n(\text{二氯氟甲烷}) : n(1,3\text{-丁二烯})$	收率/%
1	1:1	30.6
2	1.1:1	43.4
3	1.2:1	51.8
4	1.3:1	50.2
5	1.4:1	49.5

由表 1 可以看出,当二氯氟甲烷的摩尔比不断增大并小于 1.2 时,其反应的收率也在不断增大。当二氯氟甲烷的摩尔比大于等于 1.3 时,过多的二氯氟甲烷反应收率有缓慢下降的趋势。分析其原因,二氯氟甲烷的沸点在常温下为 8.4°C ,为气体,易挥发,故当二氯氟甲烷的物质的量比达到 1.2 时,二氯甲烷中才能够溶解足够的二氯氟甲烷参与反应。当继续增加二氯氟甲烷的物质的量,二氯氟甲烷未能在二氯甲烷中充分溶解而溢出,致使其收率不增反减。因此,原料物质的量比选择为 1.2:1 较为合适。

2.2 化合物(2)的合成工艺优化

2.2.1 氧化条件的选择

化合物(2)是由 1-氯-1-氟-2-乙基环丙烷进一步氧化还原得到的,烯键的断裂氧化在不同的氧化剂作用下,收率各有不同。对不同的氧化条件进行了对比,不同氧化剂对氧化收率的影响如表 2 所示。

表 2 不同氧化条件对氧化收率的影响

组号	氧化条件	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	氧化收率/%
1	KMnO_4	25	7
2	O_3	-35	60
3	H_2O_2	70	34.4
4	$\text{KMnO}_4 + \text{TBAB}$	25	72
5	$\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$	-35	73

由表 2 可以看出,不同的氧化条件氧化收率各有不同。室温下,单用高锰酸钾进行氧化收率较低,这是由于水不溶性的烯键用高锰酸钾氧化时,由于溶解度差,反应选择性差,生成的二氧化锰会吸附一部分产物,导致收率较低。考虑到反应为非均相反应,所以采取在相同的高锰酸钾氧化条件下,往反应液中加入适量的相转移催化剂 TBAB,可以看出收率有明显的提高。单用双氧水氧化的条件,因其反应温度在 70°C ,双氧水在较高的温度下易分解,导

致其收率较低,同时考虑到高温条件下双氧水的安全性问题,所以单用双氧水氧化的条件不在考虑范围内。对比单用臭氧氧化和臭氧加双氧水的组合氧化,后者较前者收率较高。分析其原因,臭氧和烯键形成臭氧化物,通常是在低温条件下往溶剂中通入含有臭氧的氧气进行的,由于通入速率、溶解度等原因会致使部分臭氧化物来不及进一步氧化成羧酸,从而使其收率偏低。所以,在反应中加入部分过氧化氢,使生成的粗臭氧化物不经分离,直接被过氧化氢氧化成羧酸,减少了臭氧用量的同时提高收率。对比 $\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O}_2$ 和 $\text{KMnO}_4 + \text{TBAB}$ 两个条件的收率,相差无几,但考虑到低温反应在工业生产中对生产设备的要求较高,同时考虑到冷媒介质的成本问题,所以选择 $\text{KMnO}_4 + \text{TBAB}$ 的氧化条件。

2.2.2 还原条件的选择

实验对比了 Pd/C、铝镍合金、锌粉等不同还原体系,其对收率的影响如表 3 所示。

表 3 不同还原体系对收率的影响

还原体系	压力/ MPa	反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	反应时间/ h	还原收率/ %
Pd/C	4.0	70	14	72
铝镍合金	0.1013	室温	8	90
锌粉	0.1013	95	12	90

由表 3 中数据可以看出,在 Pd/C 还原体系中,催化氢化反应要求的压力、温度都较高,其反应需在专门的加氢釜中进行。同时在脱氯还原的过程中会有部分的三元环发生开环反应,生成相应的副产物,使得 Pd/C 还原的收率偏低,故对该条件不采纳。铝镍合金-氢氧化钠还原体系,在常温常压下进行反应,反应条件较为温和,且反应时间较短,能够得到较高的收率。同样是活泼金属脱卤氢解,锌粉还原体系相比铝镍合金需要的反应温度更高,反应时间也更长。考虑到在工业化过程中可能会带来某些不确定性,因此,选定铝镍合金-氢氧化钠还原体系进行脱氯。

2.3 化合物(3)的合成工艺优化

化合物(2)含有邻位的双手性中心,没有立体选择性,为顺式产物和反式产物的混合物,且有 4 种不同构型的异构体。顺式异构体中的 2 种不同构型异构体拥有共同的熔沸点,反式异构体中的 2 种不同异构体同样也具有相同的熔沸点,且顺反异构体的熔沸点差别较大。因此,利用熔沸点的差异,对化合物(2)进行分馏,分离出顺反异构。对于所得到的顺式异构体,通过化学拆分的方法得到化合

物(3)。

拆分溶剂对收率的影响如表4所示。

表4 拆分溶剂对收率的影响

组号	拆分溶剂	收率/%	旋光纯度/%
1	乙酸乙酯	30.5	93.6
2	甲基叔丁基醚	46.0	99.3
3	二氯甲烷	29.5	78.7
4	异丙醚	36.5	96.8

由表4可以看出,甲基叔丁基醚作为拆分溶剂时产物的收率和旋光纯度较好。可以看出不同极性大小的溶剂对产物的收率有影响,分析其原因,溶剂的极性越大产物在其中的溶解性越大,非对映体不容易析出,从而导致收率的减少。同时,由表4中可以看出,产物的旋光纯度也有着明显的差别,大极性的溶剂所得产物的旋光纯度普遍比小极性的旋光纯度要低,可以看出极性大小对溶解选择性也有影响。因此,选择甲基叔丁基醚作为拆分溶剂最合适。

2.4 化合物(4)的合成工艺优化

本实验是由羧酸基团与氯甲酸乙酯生成酸酐的过程,在反应中合理地加入缚酸剂有助于反应的进行。因为反应中有酸的形成,叠氮化钠在与酸发生反应的过程中可以产生的叠氮化氢是有毒的,一定情况下还会有爆炸的危险,因此更加凸显了缚酸剂的重要性。对比实验室常用的几种缚酸剂,三乙胺对反应的促进作用更好。而碳酸钾作为无机碱,难以溶于有机溶剂,和副产物的酸结合效果较差,难以推动反应正向进行。通过实验的对比,比较了缚酸剂的量对实验反应收率的影响,如表5所示。

表5 缚酸剂的量对反应收率的影响

组号	$n(\text{三乙胺}) : n(\text{化合物3})$	收率/%
1	0.8:1	65
2	0.9:1	68
3	1.0:1	73
4	1.1:1	75
5	1.2:1	75.1

由表5可知,三乙胺作为亲核反应的缚酸剂,当投料量较小时,反应进行缓慢,收率随着投料量的提高而提高,但当投料量达到1.1后,继续增加投料对反应的收率影响不大,并且由于大量的三乙胺起到了溶剂的作用,降低了体系内反应物的浓度,使得反应速率降低。最终综合考虑选择 $n(\text{三乙胺}) : n(\text{化合物3}) = 1.1:1$ 到 $1.2:1$ 之间为投料量可接受范围。

3 结论

以1,3-丁二烯为原料,通过一系列反应成功合成了西他沙星关键中间体(1*R*,2*S*)-2-氟-环丙胺对甲苯磺酸盐,并对目标产物进行了结构表征,产物收率为75%。其合成方法原料简单易得,工艺路线较原路线得到了优化,条件温和易控制,有利于工业化生产。

参考文献

- [1] 王印.1-氨基-2-氟环丙烷的合成研究[D].南京:南京理工大学,2015.
- [2] 汤朝哲,田芳,王立新.西他沙星关键手性中间体5-苄基-7-氨基-5-氮杂螺[2.4]庚烷的动力学拆分新方法[J].合成化学,2022,30(4):315-319.
- [3] Keating Gillian M. Sitaflloxacin; In bacterial infections [J]. Drugs, 2011,71(6):731-744.
- [4] 王猛,缪丽燕,张秀红.西他沙星治疗幽门螺杆菌感染的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2022,41(1):7-11.
- [5] 许慧梅,杨一番,程龙,等.西他沙星在幽门螺杆菌根除治疗中的应用进展[J].医药导报,2021,40(8):1081-1085.
- [6] Sato K, Hoshino K, Osada Y. Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992,36(7):1491.
- [7] Nakajima R, Kitamura A, Sato K. In vitro and in vivo antifungal activities of DU-6859a, a fluoroquinolone, in combination with amphotericin B and fluconazole against pathogenic fungi [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995,39(7):1517-1521.
- [8] Matsumoto T, Ebi N, Doi S, et al. Efficacy and safety of sitaflloxacin in treating low-risk febrile neutropenia in patients with lung cancer [J]. JMA Journal, 2022,5(3):334-340.
- [9] Masaoka T, Mori H, Suzuki H. Efficacy and safety of vonoprazn, sitaflloxacin and metronidazole containing regimen for helicobacter pylor eradication in patients with penicillin allergy [J]. Gastroenterology, 2020,158(6):432-445.
- [10] Zhai L X, Yang S L, Lai Y J, et al. Effect of residue substitution via site-directed mutagenesis on activity and stereoselectivity of transaminase BpTA from Bacillus pumilus W3 for sitaflloxacin hydrate intermediate [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019,137(9):732-740.
- [11] Suzuki T, Terada K. Elucidation of the crystal structure-physicochemical property relationship among polymorphs and hydrates of sitaflloxacin, a novel fluoroquinolone antibiotic [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2011,422(1):1-8.
- [12] 陈超森,曾卓,熊淑群.喹诺酮类药物的研究进展[J].精细化工中间体,2005,(5):1-5.
- [13] Yukimoto J, Ehata T, Tojo T, et al. Preparation of 2-fluorocyclopropanemethanol and 2-fluorocycloprop-ane-carboxylic acid; JP07109237 [P]. 1995-04-25.

(下转第225页)

气泡成核位点的增加,在其预测模型中均未体现,因此,基于 Rohsenow 关联式的优化模型,难以克服其原理性的局限。

4 结论

基于 Rohsenow 关联式,采用拟合法建立了经验参数与过热度的关联,提出去离子水在纯铜表面池沸腾 HTC 修正模型。分别采用修正模型、Rohsenow 预测模型以及 Li 预测模型对去离子水在纯铜表面池沸腾 HTC 进行预测,并与 Asghar 等^[11]、Kwark 等^[12]、Wu 等^[13] 实验数据进行比较,修正模型的预测结果与实验数据之间平均误差分别为 17.79%、5.35%、18.14%,预测精度较 Rohsenow 关联式和 Li 关联式有所提高。

分析不同去离子水在纯铜表面池沸腾实验数据,在高过热度情况下实验结果差异较大的主要原因:

(1) 沸腾表面尺寸不同,引起边界换热差异。

(2) 大过热度情况下,气泡成核所需要微坑直径变小,沸腾表面微结构影响作用增大。

此外,从数学角度分析 3 种预测模型差异,针对高过热度情况下,实验数据与预测结果误差较大问题进行讨论,探究 Rohsenow 关联式局限性。总体来讲,修正模型一定程度上提高了 Rohsenow 关联式对去离子水在纯铜表面池沸腾 HTC 预测精度,但其对沸腾表面微结构影响的作用并未得到显示,需要对此作进一步研究。

参考文献

- [1] 国乐心,李超杰,李红海.氧化石墨烯表面的气泡动力学及传热实验[J].现代化工,2023,43(S2):173-176.
- [2] 洪思慧,高志杰,党超铤.气泡拉长诱导的汽液分离池沸腾强化研究[J].工程热物理学报,2023,44(8):2233-2239.
- [3] 王海,林宏,王晨,等.高压静电场强化多孔介质表面沸腾传热特性研究[J].化工学报,2023,74(7):2869-2879.
- [4] 刘炜,陆存豪,徐晶,等.电池模组冷却用池沸腾传热技术研究进展[J].电池,2023,53(3):338-341.
- [5] Rohsenow W M. A method of correlating heat-transfer data for surface boiling of liquids[J].Trans ASME,1952,74,969-975.
- [6] Stephan K,Abdelsalam M.Heat transfer correlations for natural convection boiling[J].Int J Heat Mass Tran,1980,23(1):73-87.
- [7] Jung D,Lee H,Bae D,et al.Nucleate boiling heat transfer coefficients of flammable refrigerants[J].Int J Refrig,2004,27(4):409-414.
- [8] Rao G V,Balakrishnan A R.Heat transfer in nucleate pool boiling of multi-component mixtures[J].Exp Therm Fluid Sci,2004,29(1):87-103.
- [9] Walunj A,Sathyabhama A.Experimental investigation on transient pool boiling heat transfer from rough surface and heat transfer correlations[J].Int J Heat Tech,2019,37(2):545-554.
- [10] Li Y Y,Chen Y J,Liu Z H.A uniform correlation for predicting pool boiling heat transfer on plane surface with surface characteristics effect[J].Int J Heat Mass Tran,2014,77:809-817.
- [11] Asghar N,Ali A,Masoud A.Experimental study of the optimum size of silica nanoparticles on the pool boiling heat transfer coefficient of silicon oxide/deionized water nanofluid[J].Powder Technol,2019,345:728-738.
- [12] Kwark S M,Moreno G,Kumar R,et al.Nanocoating characterization in pool boiling heat transfer of pure water[J].Int J Heat Mass Tran,2010,53(21/22):4579-4587.
- [13] Wu W,Bostanci H,Chow L C,et al.Nucleate boiling heat transfer enhancement for water and FC-72 on titanium oxide and silicon oxide surfaces[J].Int J Heat Mass Tran,2010,53(9/10):1773-1777.
- [14] Nukiyama S.The maximum and minimum values of the heat Q transmitted from metal to boiling water under atmospheric pressure[J].Int J Heat Mass Transf,1966,9(12):1419-1433.
- [15] 何雯,赵陈儒,薄涵亮.汽泡活化核心密度预测模型分析[J].哈尔滨工程大学学报,2021,42(12):1837-1842. ■
- [14] Kanbara S,Ehata T,Shimizu S.Preparation of fluorocyclopropylamines as inter-mediate for a bact-ericide: JP07048338 [P].1995-02-21.
- [15] Kimura Y,Atarashi S,Kawakami K,et al.(Fluorocyclopropyl)quinolones.2.Synthesis and stereochemical structure-activity relationships of chiral 7-(7-amino-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)-1-(2-fluorocyclopropyl)quinolone antibacterial agents[J].Journal of Medicinal Chemistry,1994,37(20):3342-3352.
- [16] Oppolzer W,Tamura O,Deerberg J.Asymmetric synthesis of α -amino acids and α -N-hydroxyamino acids from N-acylbormane-10,2-sultams;1-chloro-1-nitrosocyclohexane as a practical [NH] e-quivalent[J].Helvetica Chimica Acta,1992,75(6):14-15.
- [17] Oppolzer W,Tamura O,Cardinaux F.Enantioselective synthesis of α -N-alkylamino acids via sultam-directed 'Enolate' hydroxyamination[J].Helvetica Chimica Acta,1993,76(1):13.
- [18] Tamura O,Hashimoto M,Kobayashi Y,et al.Synthesis and optical resolution of dl-cis-2-fluorocyclopropylamine, the key component of the new generation of quinolonecarboxylic acid DU-6859[J].Tetrahedron Lettm,1992,33:3483-3486.
- [19] Tamura O,Hashimoto M,Kobayashi Y,et al.Asymmetric synthesis of (1R,2S)-2-fluorocyclopropylamine, the key intermediate of the new generation of quinolonecarboxylic acid DU-6859[J].Tetrahedron,1992,33:3487-3490. ■

(上接第 221 页)