连续气相法制备七氟烷

王 博，屠常刚
（风火轮（上海）生物科技有限公司，上海 201613）

摘要：七氟烷（**1**）是应用较广的吸入麻醉药。针对现有合成技术存在的问题，该研究采用连续气相法合成 **1**。以 Cr-Ce@C 为催化剂，六氟异丙基氯甲醚和氟化氢为原料，经气化、混合后流入催化剂床层进行氟氯交换反应，运行 33 min 后，氯甲醚转化率、**1** 选择性分别为 92%、97%，获得目标产物 **1**。分离收率 80%，纯度 99%。该方法选择性好，安全可控，有利于连续化规模生产和自动化控制。

关键词：七氟烷；吸入麻醉药；六氟异丙基氯甲醚；铬催化剂；连续流工艺
中图分类号：TQ460.6；R971^{+}.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2025)12-1529-06
引用：王 博，屠常刚．连续气相法制备七氟烷［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(12)：1529-1534．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.12.005

Preparation of Sevoflurane by Continuous Gas Phase Method

WANG Bo, TU Changgang
(*Greenanew (Shanghai) Biotech Co., Ltd., Shanghai 201613*)

ABSTRACT: Sevoflurane (**1**) is a widely used inhalation anesthetic. To address the issues in existing synthetic techniques, this study developed the continuous gas phase synthesis of **1**. Using Cr-Ce@C as the catalyst and hexafluoroisopropyl chloromethyl ether and hydrogen fluoride as raw materials, the gasified and mixed reactants flowed into the catalytic bed for a fluorine-chlorine exchange reaction. After 33 min of operation, the conversion rate of chloromethyl ether and the selectivity for **1** reached 92% and 97% , respectively. The isolated yield of target product **1** was 80% with a purity of 99% . This method demonstrated excellent selectivity, safe control, and showed significant potential for continuous large-scale production and automated process control.

Key Words: sevoflurane; inhalation anesthetic; hexafluoroisopropyl chloromethyl ether; chromium catalyst; continuous flow process

吸入麻醉药是与空气或氧气混合后，经呼吸进入肺部，然后扩散进入血液，分布至神经组织而发挥全身麻醉作用的一类药物[1]，主要包括恩氟烷（enflurane）[2]、异氟烷（isoflurane）[3]、地氟烷（desflurane）[4]和七氟烷（sevoflurane，**1**）[5]，化学结构如图 1 所示。其中，**1** 化学名为 1,1,1,3,3,3- 六氟 -2- 氟甲氧基丙烷，又名七氟醚，可使患者快速失去知觉并在停药后快速恢复意识，具备了吸入麻醉药的理想特性。**1** 由日本丸石制药公司研发，于 1990 年首次在日本获批上市，1995 年获美国 FDA 批准上市。**1** 主要通过作用于中枢神经系统而暂时引起患者神志消失、全身痛觉丧失、遗忘、反射抑制和一定程度的肌肉松弛等，效果较其他吸入麻醉药更为理想。2023 年，**1** 的全球市场规模为 12.21 亿美元，预计 2030 年将达到 16.13 亿美元[6]。

1 的合成及应用研究较多[7—8]，具体如图 2 所示。目前的合成方法中，常用原料是 1,1,1,3,3,3- 六氟异丙醇（hexafluoroisopropanol，HFIP）。

路线一：HFIP 与甲醛或聚甲醛经羟甲基化、氟

收稿日期：2025-03-19
作者简介：王 博，博士，从事原料药及医药中间体的合成研究和工艺开发。

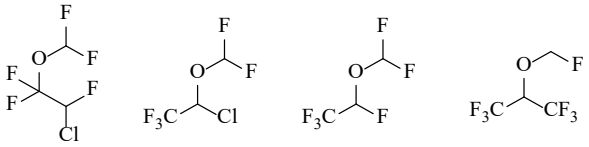


图 1　代表性吸入麻醉药

Fig.1　Representative Inhalation Anesthetics

化反应，得目标产物 **1**。例如，聚醚中间体氟化法 [9]，硫酸催化一锅法 [10—11]，三氟化硼或三氟化铝氟化法 [12]，芳基四氟硼酸盐氟化法 [13]。另外，也有通过甲磺酸氟甲基酯 [14]、双（氟甲基）醚 [15—16]、六氟异丙氧基乙酸 [17] 等中间体合成 **1** 的方法报道。

路线二：系目前的工业生产路线。将 HFIP 进行氯甲基化，得六氟异丙基氯甲醚；六氟异丙基氯甲醚与氟化钾在聚乙二醇溶剂中进行氟化反应，得目标产物 **1**。总收率 64%，纯度 99.4% [18]。该路线需要用到大量的三氯化铝和聚乙二醇，废液和废固体的生成量较高。贾宗英等 [19] 以六氟异丙基氯甲醚为原料，加入碱金属氟化物（如氟化钾、氟化钠）在 PEG 400 中加热回流，经氟化反应后，过滤除盐，滤液蒸馏后得到粗品，粗品经精馏得目标产物 **1**。总收率 81%，纯度 97.3%。近年来也有类似工艺的报道 [20—21]。此工艺虽较为安全，但氟化钾的使用会产生大量的混合卤化物盐，三废难以处理。

路线三：以六氟异丙基氯甲醚为原料，在氟氧化铬催化剂存在的条件下，氯甲基醚与无水氟化氢可直接发生氟交换反应，得目标产物 **1** [22]。总收率 48%。该路线收率偏低，催化剂活性有待提高。

路线四：朱吉洪 [23] 报道了六氟异丙基甲醚直接与氟气在微通道反应器中发生氟化反应，当以纳米氟化铝为催化剂时，可得目标产物 **1**。该法收率 52%，纯度 90.5%。相较于釜式反应，该工艺质量控制稳定，生产过程绿色环保，但涉及氟气氟化，操作不方便，安全性低。

上述路线的最后一步氟化反应，均存在产率不高、反应条件苛刻、污染环境、产物纯化困难等问题，直接影响 **1** 的质量和成本。连续流反应技术通过连续供料、反应和出料的动态操作模式，替代传统间歇式反应 [24]，可实现反应条件的精准控制和过程强化。其主要反应器类型包括微通道反应器、管式反应器、固定床反应器 [25—26]。本研究开发了连续气相法合成 **1**，具体如图 3 所示。

将六氟异丙基氯甲醚（流速 0.30 mL/min）和氟化氢（流速 0.36 mL/min）泵入 150 ℃的气化装置中进行气化混合，混合气流入装有 Cr-Ce@C 催化剂的催化剂床层，在 260 ℃进行氟氯交换反应，反应后的混合气经 －10 ℃冷却收集，经碱洗、水洗至中性

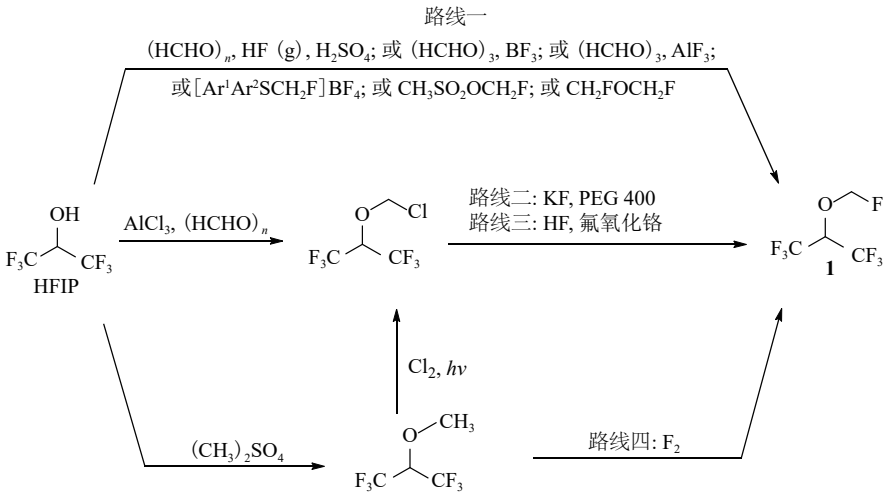


图 2　1 的合成方法

Fig.2　Synthetic Routes of **1**

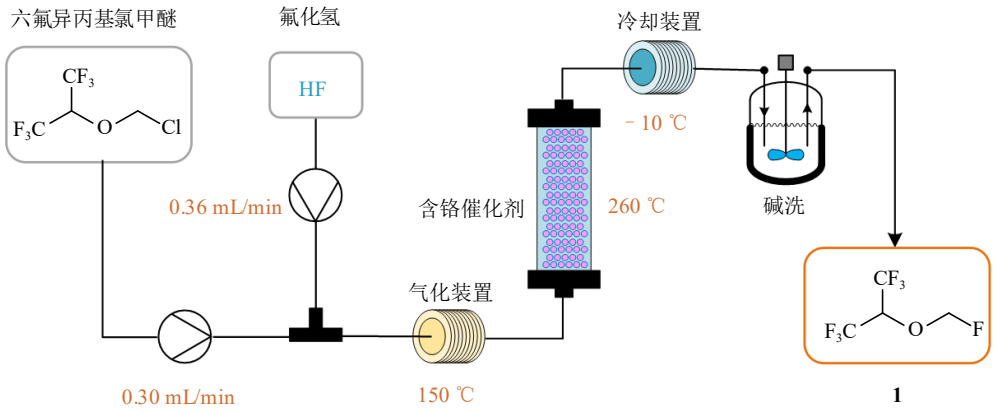


图 3　连续气相法合成 1 的工艺流程

Fig.3　Process Chart of Continuous Gas Phase Synthesis of **1**

后得 **1** 粗产品。

用浸渍法制备了 3 种含铬的固体催化剂：1 号 Cr-La@C、2 号 Cr-Ce@C 和 3 号 Cr@C。将催化剂装填入填料柱中，原料六氟异丙基氯甲醚和氟化氢通过气化、混合后，流入加热至 260 ℃的催化剂床层，稳定后连续运行 33 min，收集的反应液用 5% 氢氧化钠水溶液洗涤，再用纯净水洗涤至中性，干燥，得到 **1** 粗品，通过 GC 法检测计算转化率、选择性与粗产品纯度。重复测试 3 次，具体结果如表 1 所示。

表 1　催化剂性能测试结果

Fig.1　Testing Results of Catalyst Performance

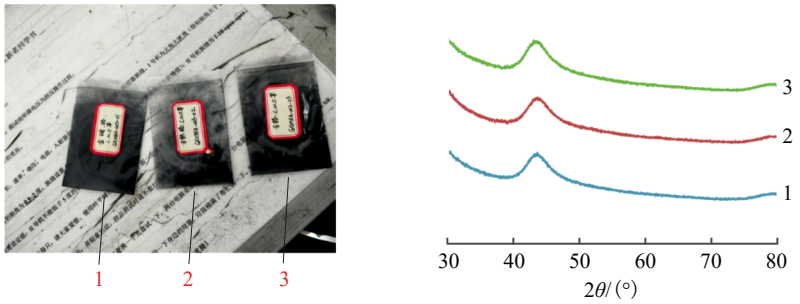
编号	催化剂	转化率 /%	选择性 /%	粗品质量 /g	气相纯度 /%
1 号	Cr-La@C	93±3	98	14.5	91
2 号	Cr-Ce@C	92±3	97	14.4	90
3 号	Cr@C	86±3	91	13.8	78

由表 1 可知，3 种催化剂在 3 次测试中的转化率误差均在 ±3% 范围内，选择性保持不变。其中，3 号催化剂的催化效果明显低于 1 号催化剂和 2 号催化剂。

为了快速测试催化剂的使用寿命，提高六氟异丙基氯甲醚和氟化氢的流速进行试验。在此条件下转化率略微降低。选用不同的催化剂填料柱，将原料六氟异丙基氯甲醚和氟化氢通入气化装置（设置为 260 ℃，当温度稳定后泵入 2 种原料，流速均为 1.0 mL/min）。稳定后连续运行 30 min，取样，以 GC 法检测氯甲醚转化率等指标。每隔 24 h 取样检测，连续运行期间取样不暂停反应，计算催化剂性能下降至初始性能 90% 时的寿命。结果如下：1 号 Cr-La@C 催化剂的初始转化率为 91%，失效阈值为 81.9%，寿命为 673 h；2 号 Cr-Ce@C 催化剂的初始转化率为 90%，失效阈值为 81.0%，寿命为 750 h；3 号 Cr@C 催化剂的初始转化率为 75%，失效阈值为 67.5%，催化寿命为 324 h（明显低于 1 号 Cr-La@C 和 2 号 Cr-Ce@C 催化剂）。以上结果说明添加了 La 和 Ce 元素后的铬催化剂寿命明显提高。

3 种催化剂样品的粉末 X 射线衍射（X-ray diffraction，XRD）检测结果中均可见碳的衍射峰，未检测到氧化铬、三氧化二铬等铬元素相关的衍射峰，也未检测到二氧化铈和三氧化二镧等衍射峰，说明上述金属氧化物以非晶态形式存在。具体如图 4 所示。

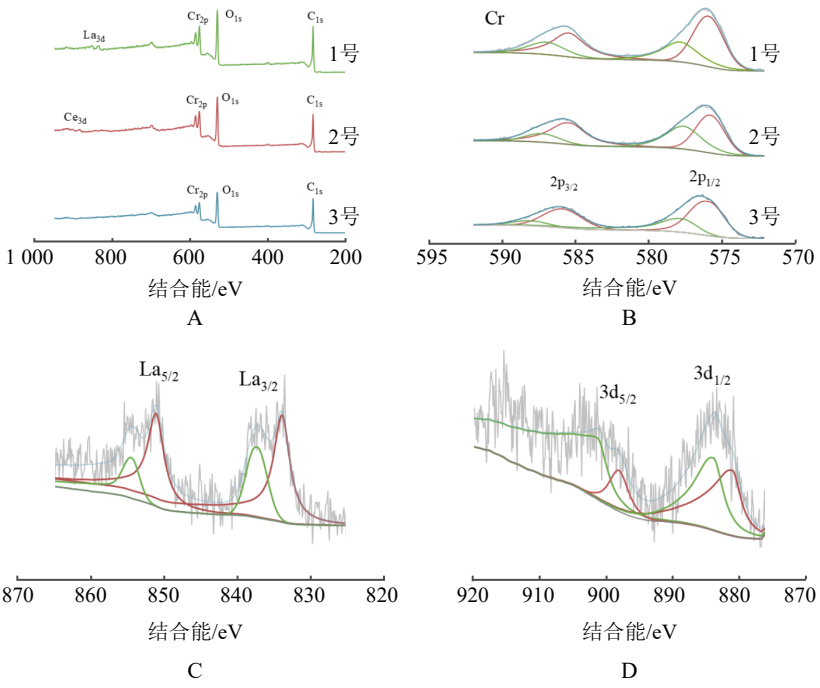
X 射线光电子能谱技术（X-ray photoelectron spectroscopy，XPS）可检测到 Cr、La、Ce 元素，具体如图 5 所示。图 5A 中显示 1 号催化剂成功掺杂了 La 元素；2 号催化剂成功掺杂了 Ce 元素；图 5B 中 575 ～ 578 eV 的宽峰属于 Cr_2O_3 中的 Cr^{3+}；图 5C 表明 La 元素以 La_2O_3 形式存在；图 5D 表明 Ce^{3+} 和 Ce^{4+} 共存。当掺杂了 La 和 Ce 元素后，XPS 图谱中可见 Cr 的结合能发生了偏移，说明当 La_2O_3、Ce_2O_3



1—1 号 Cr-La@C 催化剂；2—2 号 Cr-Ce@C 催化剂；3—3 号 Cr@C 催化剂。

图 4　Cr-La@C、Cr-Ce@C 和 Cr@C 的外观（A）和 XRD 结果（B）

Fig.4　Appearance (A) and XRD Patterns (B) of Cr-La@C, Cr-Ce@C and Cr@C



A—3 种催化剂中所含的元素；B—3 种催化剂 Cr^{3+} 宽峰的放大图；C—1 号催化剂 La 元素的放大图；D—2 号催化剂 Ce 元素的放大图。

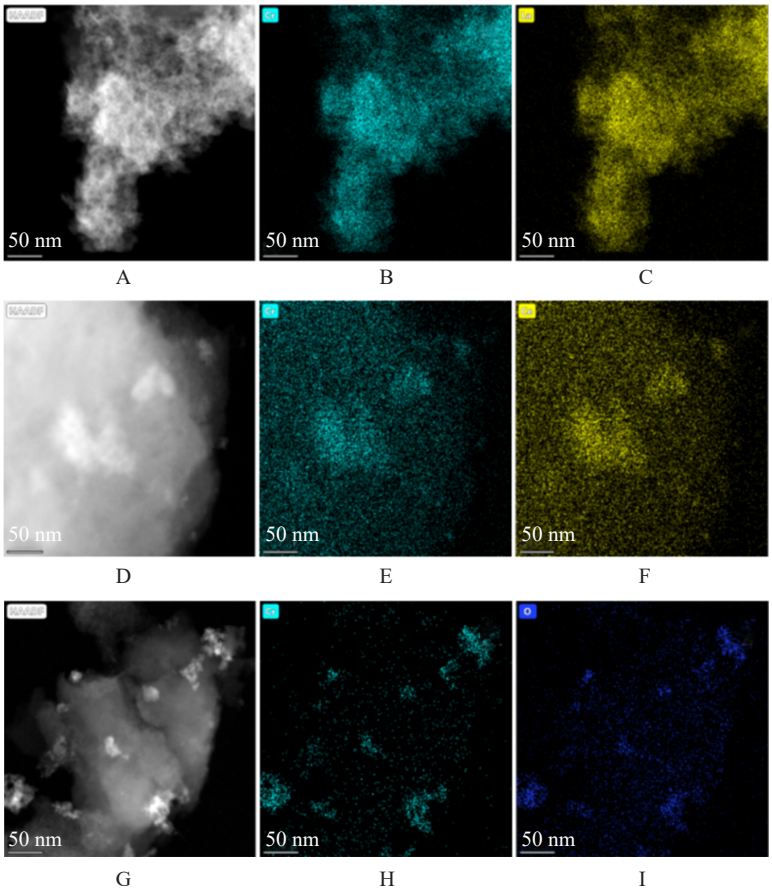
图 5　Cr-La@C、Cr-Ce@C 和 Cr@C 的 XPS 结果

Fig.5　XPS Results of Cr-La@C, Cr-Ce@C and Cr@C

或 CeO_2 中掺入 Cr_2O_3 时，2 种物质不是简单的物理混合，而是发生了化学掺杂，Cr 的电子态发生了改变，从而提升了催化剂的催化效果和寿命。

3 种催化剂样品的 TEM 照片如图 6 所示。图 6 的 A ～ C 显示 1 号 Cr-La@C 中含有 Cr 和 La 元素，且均匀分布；D ～ F 显示 2 号 Cr-Ce@C 中含有 Cr 和 Ce 元素；G ～ I 显示 3 号 Cr@C 中 Cr 元素呈斑点颗粒状附着在碳上，颗粒尺寸小且无显著的特定晶面暴露，表面分散不太均匀。La 或 Ce 元素掺杂后可能与 Cr 形成稳定的复合体和固溶体，进而使 Cr 的分布更加均匀，有利于提供更多的活性位点，提高了催化剂的催化活性和寿命。

采用自制的 1 号 Cr-La@C 或 2 号 Cr-Ce@C 为固定床催化剂，将六氟异丙基氯甲醚和氟化氢气化、



A、D、G 分别为 Cr-La@C、Cr-Ce@C 和 Cr@C 3 种催化剂的高分辨透射电镜照片；B、E、H 分别显示 Cr-La@C、Cr-Ce@C 和 Cr@C 3 种催化剂的 Cr 元素分布；C、F、I 分别显示 Cr-La@C、Cr-Ce@C 和 Cr@C 3 种催化剂的 La、Ce、O 元素分布。

图 6 Cr-La@C（A ～ C）、**Cr-Ce@C**（D ～ F）**和 Cr@C**（G ～ I）**的 TEM 结果**（×400 000）

Fig.6 TEM Results of Cr-La@C（A－C）、Cr-Ce@C（D－F）and Cr@C（G－I）

混合后泵入催化剂床层，在 260 ℃进行氟氯交换反应，运行 33 min 后，得目标产物 **1**，氯甲醚转化率 93％或 92％，**1** 选择性为 98％或 97％。采用催化剂寿命最长的 2 号铬铈催化剂 Cr-Ce@C，连续运行 750 h，所得粗产品经过精馏、分离、提纯后得目标产物 **1**，收率 80％，气相纯度大于 99％。

综上所述，连续气相法制备 **1** 选择性高，反应传质、传热控制精准，安全性高且绿色环保，有利于连续化规模生产和自动化控制。

实验部分

2 号催化剂 Cr-Ce@C

将活性炭［25 g，2.08 mol，粒径 0.850 ～ 0.425 mm（20 ～ 40 目，未筛分验证）］放入鼓风烘箱，于 115 ℃烘干活化，待用。

将九水硝酸铬（6.5 g，16.2 mmol）、六水硝酸铈（0.7 g，1.62 mmol）和水（100 mL）加至 250 mL 反应瓶中，溶清，加入上述活性炭，浸泡 12 h 进行吸附，抽滤，得到负载了金属铬和铈的活性炭，于 110 ℃鼓风烘干，氮气保护下以 10 ℃/min 的速率升温至 350 ℃烧结 10 h，再用氮气和氟化氢（体积比 10 ∶ 1）的混合气体充分活化 2 h，得 2 号催化剂 Cr-Ce@C。

七氟烷（1）

将六氟异丙基氯甲醚（流速 0.30 mL/min，共进样 20 kg）和氟化氢（流速 0.36 mL/min）泵入至 150 ℃

的气化装置中进行气化混合，混合气泵入装有2号催化剂Cr-Ce@C的催化剂床层，于260 ℃进行氟氯交换反应，反应后的混合气经 -10 ℃冷却收集，连续运行750 h，反应液经5%氢氧化钠水溶液 (5 L×2)、水 (5 L×2) 洗涤至中性后，于 -20 ℃冷冻干燥2 h后过滤，得**1**粗品 (18.5 kg)，常压精馏，收集58 ℃的主馏分，得目标产物**1**(14.8 kg，80%)。GC纯度大于99%[色谱柱 Zebron ZB-624柱 (0.32 mm×30 m×3.0 μm)；柱温 40 ℃，保持10 min，以10 ℃/min速率升至200 ℃，保持14 min；进样口温度200 ℃；检测器 氢火焰离子化检测器，225 ℃；载气 氦气；流速 1 mL/min；进样体积 2 μL；进样方式 分流比 1 ∶ 20。保留时间为8.4 min]。

参考文献：

[1] TERREL R C. The invention and development of enffurane, isoffurane, sevoffurane, and desffurane [J]. *Anesthesiology*, 2008, **108**(3): 531-533.

[2] 邹小卫. 恩氟烷合成工艺改进 [J]. 中国医药工业杂志, 1996, **27**(11): 489-490.

[3] EGER E I. Isoflurane: a review [J]. *Anesthesiology*, 1981, **55**(5): 559-576.

[4] 刘海桐, 姚俊岩, 李士通. 地氟烷和七氟烷在临床应用中的比较 [J]. 上海医学, 2015, **38**(2): 162-166.

[5] WALLIN R F, REGAN B M, NAPOLI M D, *et al*. Sevoflurane: a new inhalational anesthetic agent [J]. *Anesth Analg*, 1975, **54**(6): 758-766.

[6] Global Info Research. Global sevoflurane anesthesia supply, demand and key producers, 2024—2030 [EB/OL]. [2024-09-12]. https://www.globalinforesearch.com/reports/2336379/sevoflurane-anesthesia.

[7] CAVALLOA G, CICERI E, METRANGOLOA P, *et al*. Sevoffurane: impurities and stability testing [J]. *J Fluor Chem*, 2019, **226**: 109363.

[8] 王相承, 马萌萌, 付先哲. 七氟烷的合成研究进展 [J]. 化工时刊, 2009, **23**(11): 66-67.

[9] REGAN B M, LONGSTREET J C. Method of anesthesia: US, 3683092A [P]. 1972-08-08.

[10] COON C L, SIMON R L. Method of synthesizing fluoromethylhexafluoro-isopropyl ether: US, 4250334A [P]. 1981-02-10.

[11] COON C L, SIMON R L. Method of synthesizing fluoromethylhexafluoro-isopropyl ether: US, 4469898A [P]. 1984-09-04.

[12] 赵志全, 彭立增, 提文利. 一氟代甲基醚的制备方法: 中国, 1733675A [P]. 2006-02-15.

[13] PRAKASH G K S, LEDNECZKI I, CHACKO S, *et al*. Direct electrophilic monofluoromethylation [J]. *Org Lett*, 2008, **10**(4): 557-560.

[14] 李　申, 提文利. 一种七氟烷的合成方法: 中国, 114539035B [P]. 2023-08-18.

[15] RYAN T A, BURGESS L. Process for the production of fluoromethylhexafluoro-isopropylether: WO, 9725303A1 [P]. 1997-07-17.

[16] SHARRATT A P, DRAPER L C. Process for the production of fluoromethyl hexafluoroisopropyl ether: WO, 2002050003A1 [P]. 2002-06-27.

[17] ROBIN M L. Method for fluorodecarboxylation: US, 4996371A [P]. 1991-02-26.

[18] RAMAKRISHNA K, BEHME C, SCHURE R M, *et al*. A safe and efficient process for the synthesis of the inhalation anesthetic sevoflurane [J]. *Org Process Res Dev*, 2000, **4**: 581-584.

[19] 贾宗英, 赵翠然, 程　瑶, 等. 一种七氟烷的工业化制备方法: 中国, 104529721A [P]. 2015-04-22.

[20] 侯学振, 车军强, 侯宪山等. 一种七氟烷的精制方法: 中国, 119019217A [P]. 2024-11-26.

[21] 王海波, 提文利. 一种七氟烷的制备方法: 中国, 114671742A [P]. 2022-06-28.

[22] SIEGEMUND G, MUSCHAWECK R. 1,2,2,2-Tetrafluoraethyl-fluormethylaether und verfahren zu dessen herstellung: DE, 2520962A1 [P]. 1976-12-02.

[23] 朱吉洪. 一种运用于七氟烷生产的工艺: 中国, 113943214A [P]. 2023-12-19.

[24] HUGHES D L. Applications of flow chemistry in drug development: highlights of recent patent literature [J]. *Org Process Res Dev*, 2018, **22**(1): 13-20.

[25] MATTHEW B P, PIEBER B, GILMORE K, *et al*. The hitchhiker's guide to flow chemistry [J]. Chem Rev, 2017, **117**(18): 11796-11893.

[26] 祁彦涛, 屠常刚, 李　涛, 等. 一种连续气相法制备七氟烷方法: 中国, 118184493A [P]. 2024-06-14.