



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 117003670 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 30

(21) 申请号 202310992961.4
(22) 申请日 2023.08.08
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 117003670 A

C07C 255/50 (2006.01)
C07C 231/02 (2006.01)
C07C 233/65 (2006.01)
C07C 51/15 (2006.01)
C07C 63/70 (2006.01)

(43) 申请公布日 2023.11.07
(73) 专利权人 杭州国瑞生物科技有限公司
地址 310051 浙江省杭州市滨江区西兴街
道江陵路88号10幢北座8楼

(56) 对比文件
CN 105859543 A, 2016.08.17
CN 108947868 A, 2018.12.07

(72) 发明人 卢志康 周正栋 王青遥 李胜军
刘国杰 王鹏 张文灵 钱刚

审查员 何娟娟

(74) 专利代理机构 北京精金石知识产权代理有
限公司 11470
专利代理师 宋秀兰

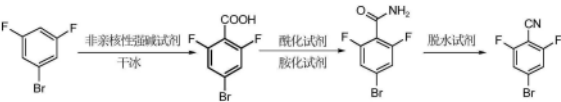
(51) Int. Cl.
C07C 253/20 (2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图4页

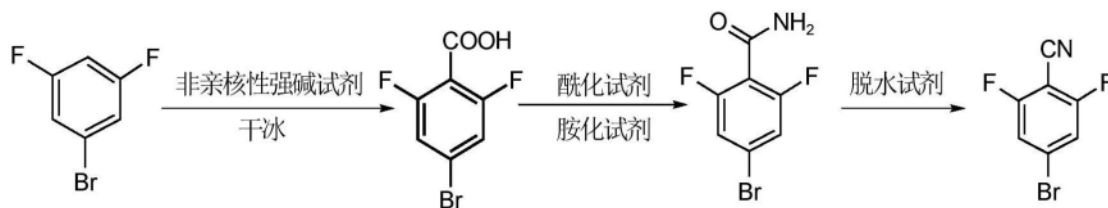
(54) 发明名称
一种4-溴-2,6-二氟苯腈的制备工艺

(57) 摘要

本发明属于药物合成制备技术领域,提供了一种4-溴-2,6-二氟苯腈的制备工艺。所述制备工艺以3,5-二氟溴苯为原料,通过非亲核性强碱拔氢反应,并与干冰缩合,得到4-溴-2,6-二氟苯甲酸;再经酰胺化得到4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺,最后经酰胺脱水得到目标产物4-溴-2,6-二氟苯腈。该制备工艺具备成本低廉、摩尔收率高、操作难度低、易工业化生产、毒性低污染小等优点。



1. 一种4-溴-2,6-二氟苯腈的制备工艺,其特征在于,反应路线如下所示:



具体包括以下步骤:

(1) 以3,5-二氟溴苯为原料,在非亲核性强碱试剂作用下于-78~-30℃下进行拔氢反应,反应时间2-4h,再与干冰进行缩合反应,得到4-溴-2,6-二氟苯甲酸;

(2) 4-溴-2,6-二氟苯甲酸与酰化试剂发生酰化反应得到中间体酰化物;再将中间体酰化物滴加至胺化试剂中进行胺化反应,得到4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺;

(3) 4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺与脱水试剂于50-80℃下进行脱水反应,反应时间1-8h,得到4-溴-2,6-二氟苯腈;

所述非亲核性强碱试剂为正丁基锂、二乙基氨基锂、二异丙基氨基锂和双三甲基硅基胺基锂中的任一种;所述3,5-二氟溴苯与非亲核性强碱试剂的摩尔比为1:1.2-1.8;

所述酰化过程中4-溴-2,6-二氟苯甲酸与酰化试剂的质量体积比为1:2-10g/mL;

所述脱水反应中4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺与脱水试剂的质量体积比为1:4-8g/mL。

2. 根据权利要求1所述的制备工艺,其特征在于,所述3,5-二氟溴苯与干冰的摩尔比为1:2-10。

3. 根据权利要求1所述的制备工艺,其特征在于,所述胺化过程中,4-溴-2,6-二氟苯甲酸与胺化试剂的质量体积比为1:2-10g/mL。

4. 根据权利要求1所述的制备工艺,其特征在于,所述酰化试剂选自氯气、三光气、氯化亚砷、三氟乙酸酐、三氯氧磷、N-氯代丁二酰亚胺、次氯酸钠和五氯化磷中的任一种;所述胺化试剂为氨水。

5. 根据权利要求1所述的制备工艺,其特征在于,所述脱水试剂选自氯化亚砷、三氯氧磷、五氧化二磷、五氯化磷、三氟乙酸酐、乙酸酐和四氯化锡中的任一种。

6. 根据权利要求1所述的制备工艺,其特征在于,所述缩合反应温度为-50~30℃。

7. 根据权利要求1所述的制备工艺,其特征在于,所述酰胺化反应中,酰化过程温度为30-80℃,时间为2-5h;所述胺化过程温度为0-10℃,时间为0.5-3h。

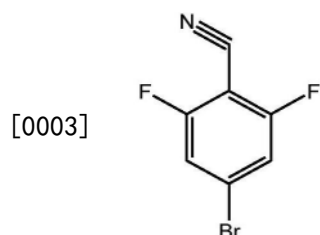
一种4-溴-2,6-二氟苯腈的制备工艺

技术领域

[0001] 本发明属于药物合成制备技术领域,提供了一种4-溴-2,6-二氟苯腈的制备工艺。

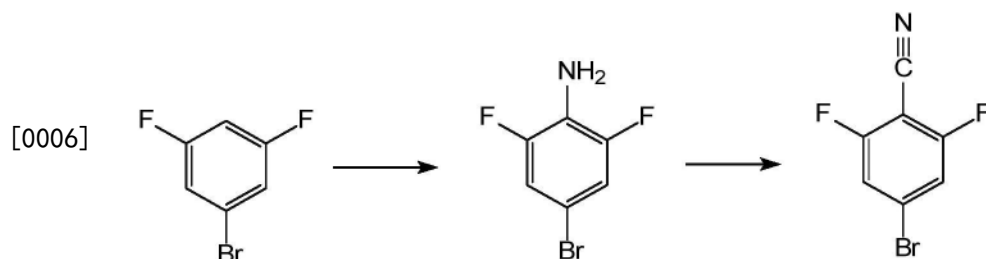
背景技术

[0002] 4-溴-2,6-二氟苯腈,有机合成中间体和医药中间体,主要用于实验室研发过程和化工生产过程中;目前作为一种中间体化合物广泛应用于制备液晶材料,其结构式如下:



[0004] 4-溴-2,6-二氟苯腈的生产工艺一般是以2,6-二氟苯胺为原料,需经溴化重氮化和Sandmeyer反应合成液晶中间体4-溴-2,6-二氟苯腈。

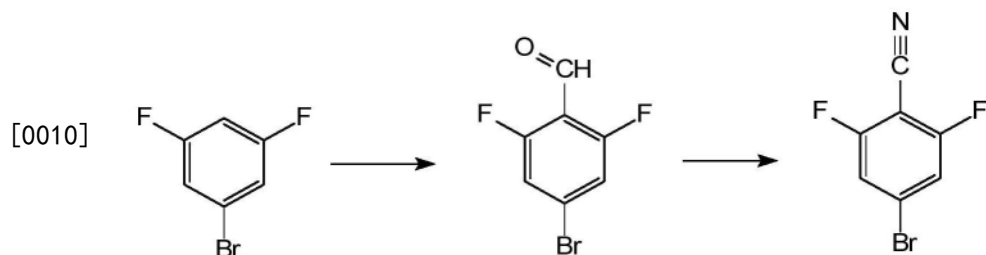
[0005] Gray,G等人在Molecular Crystals and Liquid Crystals (1989,172,165-190)上发表了4-溴-2,6-二氟苯腈合成路线,具体如下所示:



[0007] 该路线技术工艺复杂,原料中用到溴素、氰化钾、浓硫酸,它们不但具有极强的腐蚀性,而且毒性大,生产时环境污染严重,并且其成本高,收率仅为30%。

[0008] 发明专利CA2534127A1公开了以4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺为原料,与1,3,5-三氯-2,4,6-三嗪在DMF (N,N-二甲基甲酰胺) 溶液,0℃反应3小时制备得到了4-溴-2,6-二氟苯腈,产率86.9%。

[0009] 中国发明专利CN101353317B公开了另一条生产路线,以3,5-二氟溴苯为反应原料,N,N-二甲基甲酰胺为醛化试剂,在丁基锂拔氢催化下,合成4-溴-2,6-二氟苯甲醛,再经过与盐酸羟胺和甲酸脱水得到4-溴-2,6-二氟苯腈,具体合成路线如下:



[0011] 该路线以价格低廉3,5-二氟溴苯为反应原料,虽然大大节约了成本,同时避免了

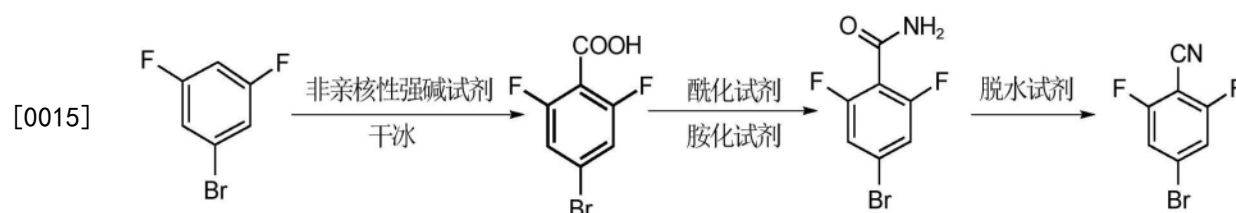
使用剧毒的氰化钾和具有强腐蚀性的硫酸、溴等物质,减少了环境污染;但是中间产物苯甲醛类化合物稳定性较差,产率较低。

发明内容

[0012] 为解决现有技术4-溴-2,6-二氟苯腈产率低,并且避免使用溴素、氰化钾、乙腈等有毒有害原料,同时有效降低生产成本,本发明提供了一种以3,5-二氟溴苯为原料制备4-溴-2,6-二氟苯腈的制备工艺,原辅料价格低廉,合成路线成熟,操作简单,摩尔收率高,纯度高的产品,适合工业化放大生产。

[0013] 本发明的技术方案如下:

[0014] 本发明提供了一种以3,5-二氟溴苯为原料制备4-溴-2,6-二氟苯腈的合成路线如下:



[0016] 具体包括以下步骤:

[0017] (1) 以3,5-二氟溴苯为原料,在非亲核性强碱试剂作用下进行拔氢反应,再与干冰进行缩合反应,得到4-溴-2,6-二氟苯甲酸;

[0018] (2) 4-溴-2,6-二氟苯甲酸经酰胺化反应,得到4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺;

[0019] (3) 4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺经脱水反应,得到4-溴-2,6-二氟苯腈。

[0020] 在本发明的一些实施例中,步骤(1)中,缩合反应结束,反应液经萃取,得4-溴-2,6-二氟苯甲酸。

[0021] 在本发明的一些实施例中,步骤(3)中,脱水反应结束,反应液经萃取,得4-溴-2,6-二氟苯腈。

[0022] 在本发明的一些实施例中,步骤(1)、步骤(3)萃取采用的萃取溶剂选自甲基叔丁基醚、乙酸乙酯和二氯甲烷中的任一种。

[0023] 在本发明的一些实施例中,步骤(2)酰胺化反应的胺化反应过程中,将中间体酰化物滴加到胺化试剂氨水中,相比于将氨水加入中间体酰化物,反应更充分,进一步提高了产率。

[0024] 在本发明的一些实施例中,所述3,5-二氟溴苯与非亲核性强碱试剂的摩尔比为1:1.2-1.8;所述3,5-二氟溴苯与干冰的摩尔比为1:2-10。

[0025] 进一步地,步骤(2)中所述的酰胺化反应又包括酰化过程和胺化过程。

[0026] 在本发明的一些实施例中,所述酰化过程中,4-溴-2,6-二氟苯甲酸与酰化试剂的质量体积比为1:2-10g/mL;所述胺化过程中,4-溴-2,6-二氟苯甲酸与胺化试剂的质量体积比为1:2-10g/mL。

[0027] 在本发明的一些实施例中,所述4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺与脱水试剂的质量体积比为1:4-8g/mL。

[0028] 在本发明的一些实施例中,所述非亲核性强碱试剂选自正丁基锂、二乙基氨基锂、

二异丙基氨基锂和双三甲基硅基胺基锂中的任一种。

[0029] 在本发明的一些实施例中,所述酰化试剂选自氯气、三光气、氯化亚砷、三氟乙酸酐、三氯氧磷、N-氯代丁二酰亚胺、次氯酸钠和五氯化磷中的任一种。

[0030] 在本发明的一些实施例中,所述胺化试剂为氨水。

[0031] 在本发明的一些实施例中,所述脱水试剂选自氯化亚砷、三氯氧磷、五氧化二磷、五氯化磷、三氟乙酸酐、乙酸酐、四氯化锡中的任一种。

[0032] 在本发明的一些实施例中,所述拔氢反应温度为 $-78 \sim -30^{\circ}\text{C}$,反应时间为2-4h;所述缩合反应温度为 $-50 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

[0033] 在本发明的一些实施例中,所述酰化过程温度为 $30-80^{\circ}\text{C}$,时间为2-5h;所述胺化过程温度为 $0-10^{\circ}\text{C}$,时间为0.5-3h。

[0034] 在本发明的一些实施例中,所述脱水反应温度为 $50-80^{\circ}\text{C}$,反应时间为1-8h。

[0035] 相比于现有技术,本发明的有益效果为:

[0036] 1、本发明与现有技术相比,从苯甲醛替换成了稳定性更高的苯甲酸,在合成4-溴-2,6-苯甲酸的过程中,几乎无杂质产生,提高了产物纯度;

[0037] 2、使用干冰作为缩合反应物,既解决了缩合时的温控问题,避免产生了新杂质,也使得反应液迅速暴露在高浓度 CO_2 中,大大缩短了反应时间,使得反应纯度高达95%以上,无需额外纯化处理;

[0038] 3、优化了反应过程中各反应物配比,促进了反应进程,大大提高了产率;并且优化了投料顺序特别是胺化反应采用将原料向氨水中加入,进一步提高收率,三步反应总摩尔收率在84%以上;

[0039] 4、反应处理简单,溶剂可回收套用,实现了资源再利用;

[0040] 5、本发明原辅料成本低,节约了生产成本;同时操作简单,适合工业化放大生产;毒性低,对环境污染小。

附图说明

[0041] 图1为4-溴-2,6-二氟苯腈合成路线图;

[0042] 图2为实施例1中4-溴-2,6-二氟苯甲酸的HPLC色谱图;

[0043] 图3为实施例1中4-溴-2,6-二氟苯甲酸的核磁H谱图;

[0044] 图4为实施例1中4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的HPLC色谱图;

[0045] 图5为实施例1中4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的核磁H谱图;

[0046] 图6为实施例1中4-溴-2,6-二氟苯腈的HPLC色谱图;

[0047] 图7为实施例1中4-溴-2,6-二氟苯腈的核磁H谱图。

具体实施方式

[0048] 以下非限制性实施例可以使本领域的普通技术人员更全面的理解本发明,但不以任何方式限制本发明。下述内容仅仅是对本发明要求保护的范围的示例性说明,本领域技术人员可以根据所公开的内容对本发明的发明做出多种改变和修饰,而其也应当属于本发明要求保护的范围之内。值得说明的是,本发明中使用的原料均为普通市售产品,对其来源不做具体限定。

[0049] 实施例1

[0050] (1)4-溴-2,6-二氟苯甲酸的制备

[0051] 将3,5-二氟溴苯100克(0.518mol)、四氢呋喃1000毫升投入反应瓶中降温至-78℃,滴加正丁基锂(2.5M的四氢呋喃溶液)248.6毫升(含正丁基锂0.622mol),滴加结束后保温反应3小时;另准备一个反应瓶,加入45.6克(1.036mol)干冰,向干冰中滴加上述正丁基锂的反应液,将反应液升温至10℃,保温反应8小时;反应结束后加入稀盐酸淬灭,再加入甲基叔丁基醚进行萃取,得到水层和有机层;再次向萃取后的水层加入甲基叔丁基醚进行二次萃取,合并两次有机层,加入饱和食盐水洗涤有机层,有机层浓缩析晶得到白色固体4-溴-2,6-二氟苯甲酸116.7克,摩尔收率95%;液相色谱结果见图2:纯度为98.6%;核磁H谱结果见图3: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.23(m, 1H), 5.10(br, 1H);

[0052] (2)4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的制备

[0053] 取上述制备的4-溴-2,6-二氟苯甲酸116.7克,加入氯化亚砷233.4毫升,升温至80℃后反应2小时,反应结束后浓缩除去氯化亚砷,得到油状物为中间体酰化物;另取一个反应瓶,加入233.4毫升25%的氨水,降温至10℃,向氨水中控温10℃滴加中间体酰化物,滴加完毕后10℃下保温反应2小时,过滤烘干得到淡黄色固体4-溴-2,6-二氟本甲酰胺115克,摩尔收率99%;液相色谱结果见图4,纯度:99.2%;核磁H谱结果见图5: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.16-7.20(m, 2H), 6.11(d, 2H);

[0054] (3)4-溴-2,6-二氟苯腈的制备

[0055] 取上述制备的4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺115克,加入氯化亚砷460毫升,升温至80℃反应6小时后,浓缩除去氯化亚砷,加入230克水淬灭,再加入甲基叔丁基醚萃取产品,水层再加入甲基叔丁基醚二次萃取,合并两次萃取有机层,加入5.7克活性炭脱色,过滤浓缩析晶得到类白色固体4-溴-2,6-二氟苯腈95.6克,摩尔收率90%,液相色谱结果见图6,纯度:99.9%;核磁H谱结果见图7: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.33(m, 2H);

[0056] 三步总摩尔收率84.65%。

[0057] 实施例2

[0058] (1)4-溴-2,6-二氟苯甲酸的制备

[0059] 将3,5-二氟溴苯100克(0.518mol)、四氢呋喃1000毫升投入反应瓶中降温至-40℃,滴加二异丙基氨基锂溶液(2M的四氢呋喃溶液)388.5毫升(含二异丙基氨基锂0.777mol),滴加结束后保温反应3小时;另准备一个反应瓶,加入114克干冰(2.59mol),向干冰中滴加上述二异丙基氨基锂的反应液,将反应液升温至10℃,保温反应8小时;反应结束后加入稀盐酸淬灭,再加入二氯甲烷进行萃取,得到水层和有机层;再次向萃取后的水层加入二氯甲烷进行二次萃取,合并两次有机层,加入饱和食盐水洗涤有机层,有机层浓缩析晶得到白色固体4-溴-2,6-二氟苯甲酸115克,摩尔收率93.6%;液相纯度:98.9%;

[0060] (2)4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的制备

[0061] 取上述制备的4-溴-2,6-二氟苯甲酸115克,加入三氟乙酸酐575毫升,升温至40℃后反应4小时,反应结束后浓缩除去三氟乙酸酐,得到油状物为中间体酰化物;另取一个反应瓶,加入575毫升25%的氨水,降温至10℃,向氨水中控温10℃滴加中间体酰化物,滴加完毕后10℃下保温反应2小时,过滤烘干得到淡黄色固体4-溴-2,6-二氟本甲酰胺112克,摩尔收率97.8%;液相纯度:99.1%;

[0062] (3)4-溴-2,6-二氟苯腈的制备

[0063] 取上述制备的4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺112克,加入三氯氧磷672毫升,升温至80℃反应,反应8小时后,浓缩除去三氯氧磷,加入336克水淬灭,再加入二氯甲烷萃取产品,水层再加入二氯甲烷二次萃取,合并两次萃取有机层,加入5.6克活性炭脱色,过滤浓缩析晶得到类白色固体4-溴-2,6-二氟苯腈96克,摩尔收率92.8%;液相纯度:99.8%;

[0064] 三步总摩尔收率84.95%。

[0065] 实施例3

[0066] (1)4-溴-2,6-二氟苯甲酸的制备

[0067] 将3,5-二氟溴苯100克(0.518mol)、四氢呋喃1000毫升投入反应瓶中降温至-60℃,滴加正丁基锂(2.5M的四氢呋喃溶液)373毫升(含正丁基锂0.932mol),滴加结束后保温反应3小时;另准备一个反应瓶,加入228克(5.18mol)干冰,向干冰中滴加上述正丁基锂的反应液,将反应液升温至10℃,保温反应8小时;反应结束后加入稀盐酸淬灭,再加入甲基叔丁基醚进行萃取,得到水层和有机层;再次向萃取后的水层加入甲基叔丁基醚进行二次萃取,合并两次有机层,加入饱和食盐水洗涤有机层,有机层浓缩析晶得到白色固体4-溴-2,6-二氟苯甲酸118.5克,摩尔收率96.5%;液相纯度为98.2%;

[0068] (2)4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的制备

[0069] 取上述制备的4-溴-2,6-二氟苯甲酸118.5克,加入三氯氧磷948毫升,升温至80℃后反应5小时,反应结束后浓缩除去三氯氧磷,得到油状物为中间体酰化物;另取一个反应瓶,加入948毫升25%的氨水,降温至10℃,向氨水中控温10℃滴加中间体酰化物,滴加完毕后10℃下保温反应2小时,过滤烘干得到淡黄色固体4-溴-2,6-二氟本甲酰胺115.6克,摩尔收率98%;液相纯度:98.9%;

[0070] (3)4-溴-2,6-二氟苯腈的制备

[0071] 取上述制备的4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺115.6克,加入氯化亚砷924.8毫升,升温至50℃反应6小时,浓缩除去氯化亚砷,加入462.4克水淬灭,再加入甲基叔丁基醚萃取产品,水层再加入甲基叔丁基醚二次萃取,合并两次萃取有机层,加入5.7克活性炭脱色,过滤浓缩析晶得到类白色固体4-溴-2,6-二氟苯腈95.0克,摩尔收率89%;液相纯度:99.8%;

[0072] 三步总摩尔收率84.2%。

[0073] 对比例1-1 4-溴-2,6-二氟苯甲酸的制备

[0074] 将3,5-二氟溴苯100克(0.518mol)、四氢呋喃1000毫升投入反应瓶中降温至-78℃,滴加正丁基锂(2.5M的四氢呋喃溶液)622毫升(含正丁基锂1.554mol),滴加结束后保温反应3小时;另准备一个反应瓶,加入45.6克(1.036mol)干冰,向干冰中滴加上述正丁基锂的反应液,将反应液升温至10℃,保温反应8小时;反应结束后加入稀盐酸淬灭,再加入甲基叔丁基醚进行萃取,得到水层和有机层;再次向萃取后的水层加入甲基叔丁基醚进行二次萃取,合并两次有机层,加入饱和食盐水洗涤有机层,有机层浓缩析晶得到淡黄色固体4-溴-2,6-二氟苯甲酸101.3克,摩尔收率:82.5%;纯度为85.2%;对比例1-2 4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的制备

[0075] 取实施例1步骤(1)的4-溴-2,6-二氟苯甲酸101.3克,加入氯化亚砷202.6毫升,升温至80℃后反应2小时,反应结束后浓缩除去氯化亚砷,得到油状物为中间体酰化物;将中间体酰化物降温至10℃,控温10℃直接向中间体酰化物中滴加202.6毫升25%的氨水,滴加

完毕后10℃下保温反应2小时,过滤烘干得到淡黄色固体4-溴-2,6-二氟本甲酰胺45.8克,摩尔收率45.4%;纯度:61.4%;

[0076] 对比例1-3 4-溴-2,6-二氟苯腈的制备

[0077] 取实施例1步骤(2)制备的4-溴-2,6-二氟本甲酰胺45.8克,加入氯化亚砷183.2毫升,升温至105℃回流,回流反应8小时后,浓缩除去氯化亚砷,加入137.4克水淬灭,再加入甲基叔丁基醚萃取产品,水层再加入甲基叔丁基醚二次萃取,合并两次萃取有机层,加入5.7克活性炭脱色,过滤浓缩析晶得到黄褐色固体4-溴-2,6-二氟苯腈17.0克,摩尔收率40.2%,纯度:52.3%;

[0078] 三步总摩尔收率15.1%。

[0079] 对比例2-1 4-溴-2,6-二氟苯甲酸的制备

[0080] 将3,5-二氟溴苯100克(0.518mol)、四氢呋喃1000毫升投入反应瓶中降温至-78℃,滴加正丁基锂(2.5M的四氢呋喃溶液)248.6毫升(含正丁基锂0.622mol),滴加结束后保温反应1小时;另准备一个反应瓶,加入228克(5.18mol)干冰,向干冰中滴加上述正丁基锂的反应液,将反应液升温至5℃,保温反应8小时;反应结束后加入稀盐酸淬灭,再加入甲基叔丁基醚进行萃取,得到水层和有机层;再次向萃取后的水层加入甲基叔丁基醚进行二次萃取,合并两次有机层,加入饱和食盐水洗涤有机层,有机层浓缩析晶得到淡黄色固体4-溴-2,6-二氟苯甲酸99.1克,摩尔收率80.7%;纯度为82.1%;

[0081] 对比例2-2 4-溴-2,6-二氟苯甲酰胺的制备

[0082] 取实施例1步骤(1)的4-溴-2,6-二氟苯甲酸99.1克,加入氯化亚砷148.6毫升,升温至80℃后反应2小时,反应结束后浓缩除去氯化亚砷,得到油状物为中间体酰化物;另取一个反应瓶,加入198.2毫升25%的氨水,降温至10℃,向氨水中控温10℃滴加中间体酰化物,滴加完毕后10℃下保温反应2小时,过滤烘干得到黄色固体4-溴-2,6-二氟本甲酰胺65.3克,摩尔收率65.8%;纯度:76.1%;

[0083] 对比例2-3 4-溴-2,6-二氟苯腈的制备

[0084] 取实施例1步骤(2)制备的4-溴-2,6-二氟本甲酰胺65.3克,加入氯化亚砷130.6毫升,升温至80℃回流,回流反应6小时后,浓缩除去氯化亚砷,加入130.6克水淬灭,再加入甲基叔丁基醚萃取产品,水层再加入甲基叔丁基醚二次萃取,合并两次萃取有机层,加入5.7克活性炭脱色,过滤浓缩析晶得到黄褐色固体4-溴-2,6-二氟苯腈27.3克,摩尔收率45.2%,纯度:73.1%;

[0085] 三步总摩尔收率24.0%。

[0086] 最后应当说明的是,以上内容仅用以说明本发明的技术方案,而非对本发明保护范围的限制,本领域的普通技术人员对本发明的技术方案进行的简单修改或者等同替换,均不脱离本发明技术方案的实质和范围。

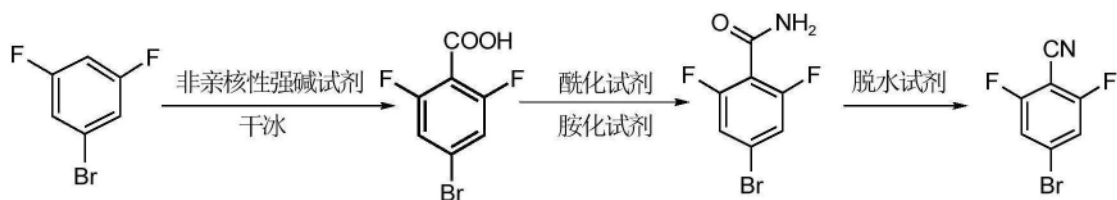
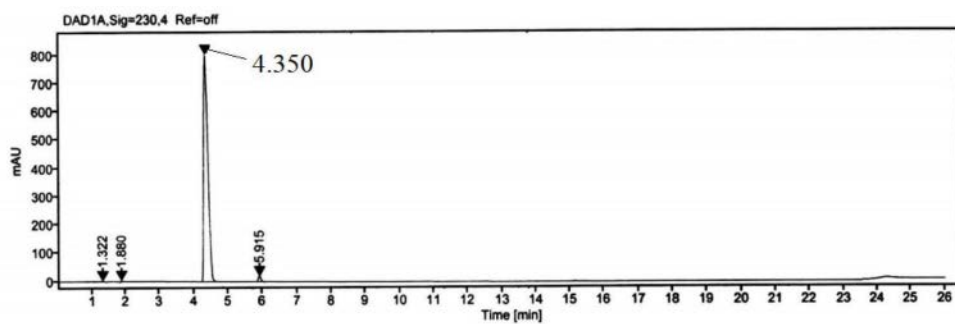


图1



Signal: DAD1A, Sig=230.4 Ref=off					
RT [min]	RRT	Area	Height	Area%	Name
1.322		5.0873	1.4765	0.0715	
1.880		6.4110	1.7800	0.0902	
4.350		7011.4091	802.4882	98.5934	
5.915		88.5338	19.1071	1.2449	
Sum		7111.44			

图2

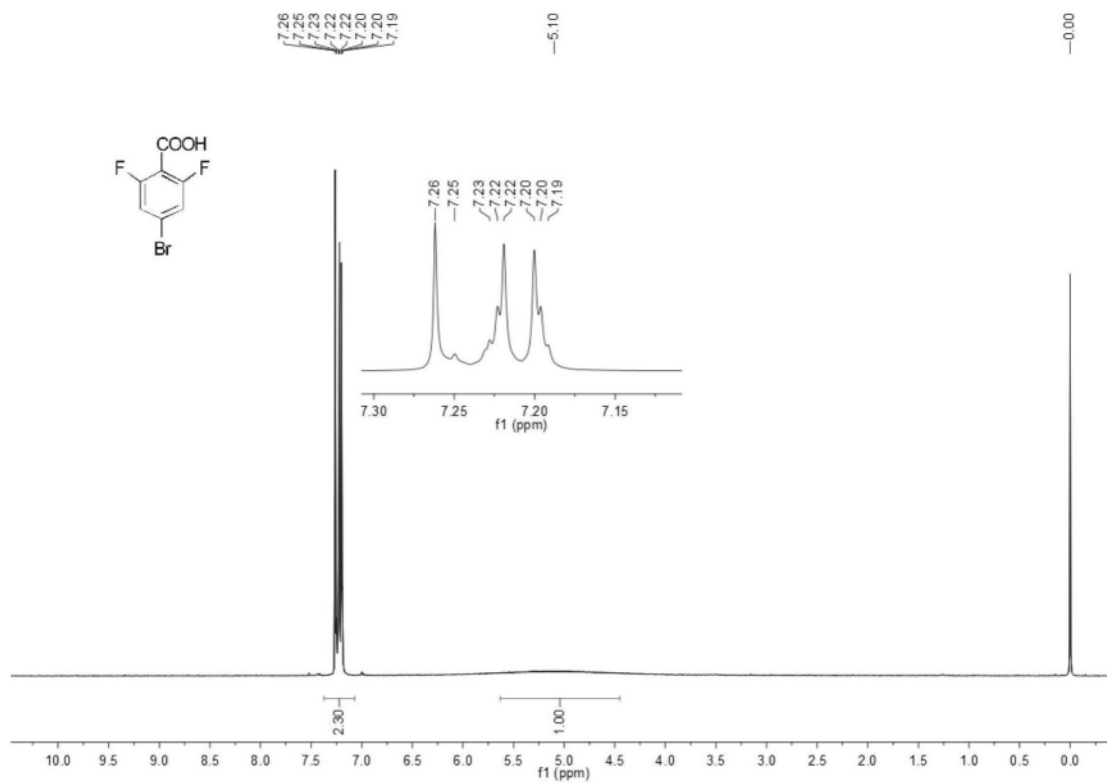
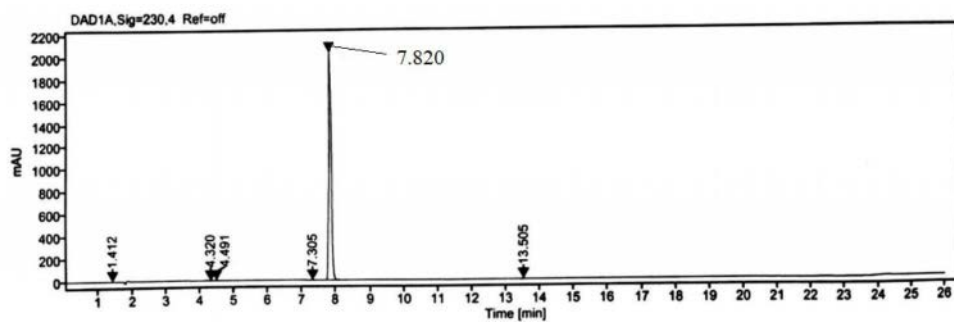


图3



Signal: DAD1A, Sig=230.4 Ref=off

RT [min]	RRT	Area	Height	Area%	Name
1.412		7.6198	2.6537	0.0683	
4.320		18.7488	1.6574	0.1680	
4.491		32.8749	5.2152	0.2946	
7.305		2.9934	0.5639	0.0268	
7.820		11069.3977	2043.6528	99.1928	
13.505		27.8450	4.6621	0.2495	
Sum		11159.48			

图4

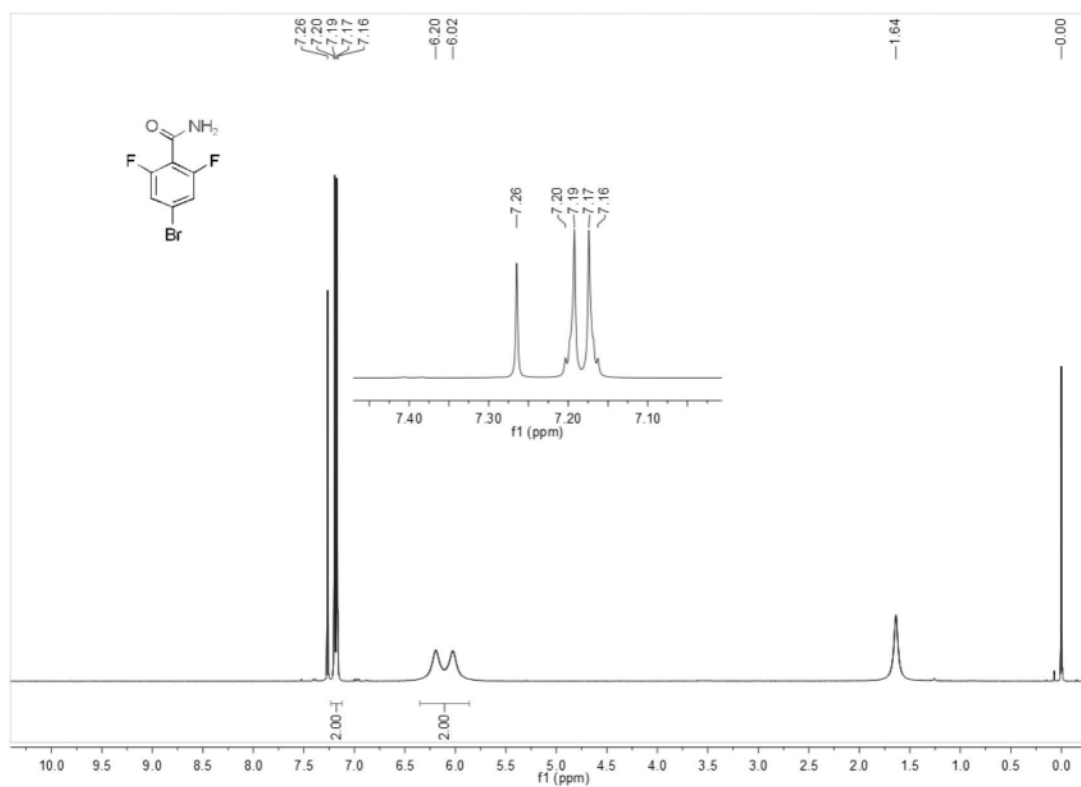
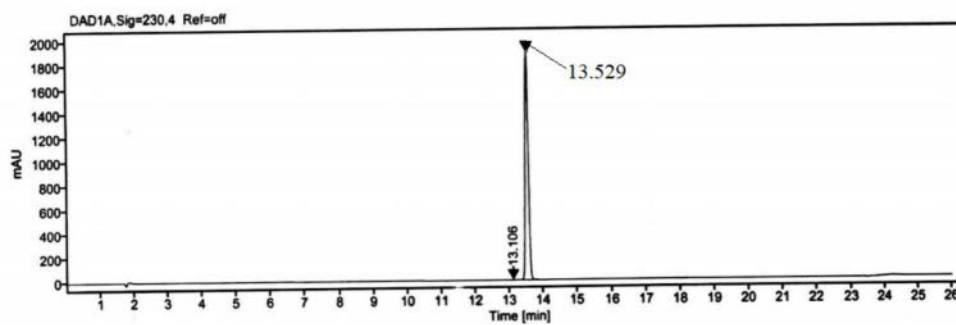


图5



Signal: DAD1A, Sig=230.4 Ref=off					
RT [min]	RRT	Area	Height	Area%	Name
13.106		7.2436	1.2567	0.0603	
13.529		12002.7258	1902.5193	99.9397	
Sum		12009.97			

图6

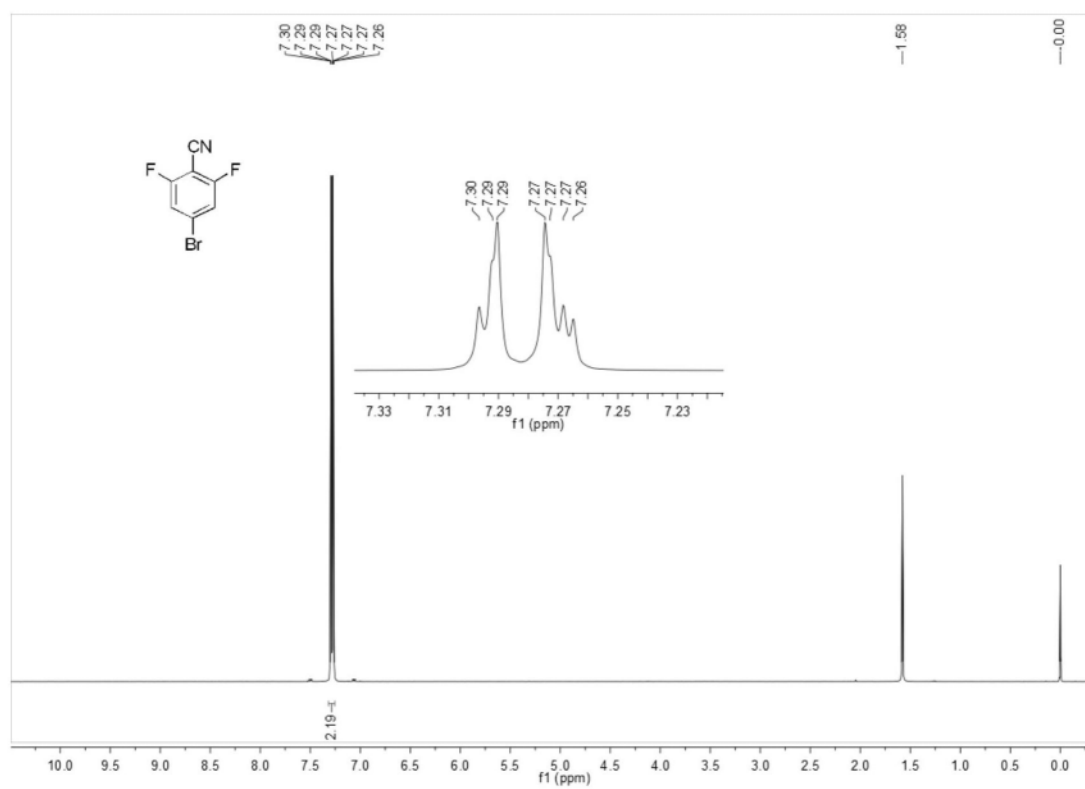


图7