



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110698374 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201910969334.2

(22)申请日 2019.10.12

(66)本国优先权数据

201910617003.2 2019.07.09 CN

(71)申请人 苏州奥普拓新材料有限公司

地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区  
金鸡湖大道99号苏州纳米城西北区15  
栋202室

(72)发明人 陈晓 高明军

(74)专利代理机构 北京精金石知识产权代理有  
限公司 11470

代理人 张黎

(51)Int.Cl.

C07C 319/16(2006.01)

C07C 323/62(2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54)发明名称

一种连续化磷酸奥司他韦中间体的合成

(57)摘要

本发明提供了一种磷酸奥司他韦中间体化合物的制备方法,是一种连续化、自动化生产化合物的方法,属于有机化学领域。该制备方法包括混合、预冷1、预冷2、反应、冷水灭火和液水分离六个模块,反应物采用计量隔膜泵输入,通过控制输送速率来调节产物的产量,最终通过浓缩处理工艺得到目标产物。该制备方法安全性高,能耗低,大大提高了其生产效率,且整个过程启用全面自动化生产,减少了人力的使用。

1. 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 混合:依次将二氯甲烷、中间体3和三乙基硅烷加入至混合模块进行混合后,得到混合物A;

(2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,得到反应混合物B;

(3) 预冷2:将四氯化钛加入至预冷模块2进行预冷后,得到反应混合物C;

(4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;28-34秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块;反应混合物B和反应混合物C进行反应后,得到反应混合物D;

(5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

(6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置,反应物分层,上层无机相转移至废水处理模块,收集下层有机相,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式 $C_{15}H_{26}O_7S$ 。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述的二氯甲烷的加入速度为7.98-8.02L/min。

3. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中中间体3的加入速度1.19-1.21L/min,其中中间体3的化学式为 $C_{15}H_{24}O_7S$ 。

4. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(1)中三乙基硅烷的加入速度2.11-2.13L/min,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为10:1:1.55。

5. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述的预冷温度为60-70℃。

6. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中所述的预冷温度为60-70℃。

7. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(3)中四氯化钛的加入速度0.94-0.96L/min,其中四氯化钛:中间体3的重量比为1.65:1。

8. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(4)中所述的反应温度为-60--70℃。

9. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(5)中所述冷水淬灭模块以流速0.99-1.01L/min,通入0-5℃的饮用水,饮用水先进入淬灭模块中。

10. 根据权利要求1所述的制备方法,其特征在于,步骤(6)中所述的静置时间为20-30分钟。

## 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的合成

### 技术领域

[0001] 本发明属于有机化学领域,具体涉及一种连续化磷酸奥司他韦中间体化合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 磷酸奥司他韦是一种很强的具有选择性的流感病毒神经氨酸酶抑制剂,是一种公认的抗禽流感,是抑制甲型病毒最有效的药物之一。磷酸奥司他韦的商品名是达菲,是由瑞士罗氏公司研发生产,美国食品药品监督管理局于1999年批准上市,作为抗禽流感的首选药物。

[0003] 磷酸奥司他韦的合成方法有很多,主要的合成路线是以奎宁或莽草酸为原料,这种合成路线较长,存在总收率低等缺点。Cory小组以2,2,2-丙烯酸和1,3-丁二烯为原料进行狄尔斯-阿尔德反应生成环加成产物,经氨解反应、碘内酰胺化、氨基的叔丁氧羰基保护反应,用1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯作为碱性试剂,进行消除反应,溴化和环丙烷化反应后,再经过开环反应和氮原子上脱保护反应,最后合成奥司他韦,总收率为27%。上海有机化学研究所的马大为教授课题组使用有机碱催化的串联的迈克尔反应和霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应合成奥司他韦,这种方法的优点是使用了一锅法和串联反应,使得反应路线大大缩短和避免了叠氮化钠的使用,总收率为46%。可见提高磷酸奥司他韦化合物的产量已经迫在眉睫,合成磷酸奥司他韦的方法有很多,其中可以通过先合成磷酸奥司他韦中间体然后再合成磷酸奥司他韦。

[0004] CN102046592B专利公开了一种磷酸奥司他韦中间体的合成方法。首先使用化合物(I)和化合物(II)进行迈克尔反应,然后反应得到的化合物再与化合物(III)或化合物(IV)进行迈克尔反应和霍纳尔-沃兹沃思-埃蒙斯反应,得到的化合物(V)与硫醇类化合物进行迈克尔反应,然后对得到的化合物(VI)进行还原,进行逆迈克尔反应,对得到的化合物(VII)进行化合物的氨基保护和羧基去保护,然后对得到的化合物(VIII)分别再羧基卤化后再发生叠氮化物反应和库尔提斯重排反应,得到化合物(XI),最后对化合物(XI)进行去乙酰化和氨基去保护,最终得到磷酸奥司他韦中间体。该方法制备步骤繁琐,反应条件苛刻,中间反应产物很多,容易混淆。

[0005] CN108484467A专利公开了一种奥司他韦乙酰氮丙啶中间体的制备方法。使用莽草酸的环氧衍生物为原料经烯丙基胺开环,在碱性条件下4,5-位形成环氧和3-位烯丙胺基的三步一锅法制备得到3,4-烯丙基氮丙啶-5-羟基莽草酸乙酯,收率为88-92%。在3-位进行选择性开环制得3-(1-乙基丙氧基)-4-烯丙胺基-5-羟基莽草酸乙酯,收率达85-90%。然后在钨催化作用下脱除烯丙基制得3-(1-乙基丙氧基)-4-氨基-5-羟基莽草酸乙酯,收率为87-93%。然后氨基乙酰化制得3-(1-乙基丙氧基)-4-乙酰氨基-5-羟基莽草酸乙酯,收率达90-95%。再经过甲磺酰化制得3-(1-乙基丙氧基)-4-乙酰氨基-5-甲磺酰氧基莽草酸乙酯,收率达到90-94%。然后化合物经关环制得3-(1-乙基丙氧基)-4,5-乙酰氮丙啶莽草酸乙酯,即奥司他韦乙酰氮丙啶中间体I,收率为84-89%。本制备方法工艺复杂,制备过程涉及强酸强碱等药品,存在安全隐患,不适应工业化生产。

[0006] 为了提高磷酸奥司他韦化合物的产量,研究人员做了大量研究,有些是提高奥司他韦中间体的产量来提高最终目标产物的量。但是目前仍然存在成本高、高耗能、低收率,安全性低,不易大规模生产等问题,因此无法满足人们对磷酸奥司他韦产量的需求,因此尽快发展一条产量高,原料来源广泛和合成路线短的方法是当前研究的重点。

### 发明内容

[0007] 针对现有技术的不足,本发明提供了一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,可以有效的提高其产量,大大减少其制备时间和人力物力的使用;同时该制备方法的成本低,工艺简单,适合工业化生产。

[0008] 为实现上述目的,本发明采用的技术方案如下:

[0009] 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0010] (1) 混合:依次将二氯甲烷、中间体3和三乙基硅烷加入至混合模块进行混合后,得到混合物A;

[0011] (2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,得到反应混合物B;

[0012] (3) 预冷2:将四氯化钛加入至预冷模块2进行预冷后,得到反应混合物C;

[0013] (4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;28-34秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块;反应混合物B和反应混合物C进行反应后,得到反应混合物D;

[0014] (5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

[0015] (6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置,反应物分层,上层无机相转移至废水处理模块,收集下层有机相,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式 $C_{15}H_{26}O_7S$ 。

[0016] 进一步地,步骤(1)中二氯甲烷的加入速度为7.98-8.02L/min;二氯甲烷的加入包括但不限于使用计量隔膜泵输送。

[0017] 进一步地,步骤(1)中中间体3的加入速度为1.19-1.21L/min;其中中间体3的加入包括但不限于使用计量隔膜泵输送。

[0018] 进一步地,步骤(1)中三乙基硅烷的加入速度为2.11-2.13L/min;三乙基硅烷加入包括但不限于使用计量隔膜泵输送。

[0019] 进一步地,步骤(1)中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为10:1:1.55。

[0020] 进一步地,步骤(1)中所述的混合模块包括但不限于使用混合器。

[0021] 进一步地,步骤(2)中所述的预冷温度为60-70℃;优选地,步骤(2)中所述的预冷温度为65℃。

[0022] 进一步地,步骤(2)中所述的预冷模块1包括但不限于使用混合器。

[0023] 进一步地,步骤(3)中所述的预冷温度为60-70℃;优选地,步骤(3)中所述的预冷温度为65℃。

[0024] 进一步地,步骤(3)中所述的预冷模块2包括但不限于使用混合器。

[0025] 进一步地,步骤(3)中四氯化钛的加入速度为0.94-0.96L/min;四氯化钛加入包括但不限于使用耐腐蚀计量泵输送。

[0026] 进一步地,步骤(3)中四氯化钛:中间体3的重量比为1.65:1。

[0027] 进一步地,步骤(4)中所述的反应模块包括但不限于使用反应器。

[0028] 进一步地,步骤(4)中所述的反应温度为-60--70℃;优选地,步骤(4)中所述的反应温度为-65℃。

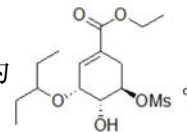
[0029] 步骤(4)中在反应混合物C转移至反应模块后,可在反应模块后取样口进行取样检测。

[0030] 进一步地,步骤(5)中所述的冷水淬灭模块包括但不限于使用反应器。

[0031] 进一步地,步骤(5)中所述冷水淬灭模块以流速0.99-1.01L/min,通入0-5℃的饮用水,饮用水先进入淬灭模块中;优选地,饮用水温度为0℃。

[0032] 进一步地,步骤(6)中所述的静置时间为20-30分钟,优选地,静置时间为25分钟;分离模块包括但不限于使用离心机。

[0033] 本发明中,中间体3的化学式为 $C_{15}H_{24}O_7S$ ,结构式为



[0034] 与现有技术相比,本发明的有益效果为(传统工艺与本发明申请工艺对比,按照同样产出量1.3吨计算,旧工艺为2个批次):

[0035] (1)在生产周期方面,传统工艺按最大投料量计算,需要按照工艺流程图设备2套,且分2个批次同时投料单批次耗时4天,时间周期为8天,若只有1套单元操作设备即需要16天方能完成1.3吨的产量。而本发明申请工艺按每小时进料量计算,需进主要中间体1280.0kg,约1280min加料完成,21.3小时投料结束,加上后期负压浓缩除去溶媒2天时间总计3天。

[0036] (2)在人工使用方面,传统工艺为了安全考虑需对定岗操作,就工艺流程图单元操作模式分为投料、萃洗、脱溶除溶媒3块,需要3-5个工人方能完成操作。而本发明申请工艺使用模块式操作且模块占地面积较小,更加全面自动化,2-3人即可。

[0037] (3)在环境保护、健康管理和安全方面,传统工艺就工艺管线比较复杂,占地、空间面积比较大,很难全面照看到位,安全隐患比较多,容易出事故;甚至部分物料转移使用过程中会接触空气,多出了无组织排放的节点。常规用釜为3000L在使用液氮是主反应釜整体降温,常温体积量比较庞大,容易发生意外情况。而本发明申请工艺中的管路线路比较简单、所有物料定量、计量输送,且电脑控制,占地面积小;物料暴露空气中的可能性极小,不容易造成无组织排放。只需要对使用的模块进行降温,模块体积比较小。

[0038] (4)在物料消耗/能耗方面,传统工艺中,4批次投料结束,需要消耗13吨引用水,且车间内配套设施(尾气吸收、冷媒循环泵等)全部要开机状态,电能耗比较大。而本发明申请工艺中,整个工时约1280min,水用量1.0L/min,全过程水使用约1.28吨。

## 具体实施方式

[0039] 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。

[0040] 在进一步描述本发明具体实施方式之前,应理解为,本发明的保护范围不局限于

下述特定的具体实施方案;还应当理解为,本发明实施例中使用的术语是为了描述特定的具体实施方案,而不是为了限制本发明的保护范围。

[0041] 当实施例给出数值范围时,应理解为,除非本发明另有说明,每个数值范围的两个端点以及两个端点之间任何一个数值均可选用。除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属技术领域的普通技术人员通常理解相同意义。

[0042] 本发明实施例中所采用的原料均为普通实施品,本发明对原料的来源不作限定。其中,反应釜为本领域技术人员采用常规的实验设备。

[0043] 原料来源:

[0044] 中间体3购自盘锦华峰新材料有限公司,货号为HF401-R04;

[0045] 二氯甲烷购自山东金岭化工股份有限公司、三乙基硅烷购自浙江糊涂硅有限公司、四氯化钛购自陕西摩贝生物科技有限公司。

[0046] 实施例1

[0047] 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0048] (1) 混合:将9916.50kg二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,调节流速为7.98L/min,再用计量隔膜泵输送985.86kg中间体3,调节流速为1.19L/min,最后用计量隔膜泵输送1533.65kg三乙基硅烷,调节流速为2.11L/min,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为10:1:1.55,进入混合模块进行混合后,得到反应混合物A;

[0049] (2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,预冷温度为-60℃,得到反应混合物B;

[0050] (3) 预冷2:将1623.06kg四氯化钛用耐腐蚀计量泵输送至预冷模块2,调节流速为0.94L/min,预冷温度为-60℃,进行预冷后,得到反应混合物C;

[0051] (4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;34秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块,反应温度为-60℃,在反应模块后取样口进行取样检测;反应混合物B和反应混合物C反应后,得到反应混合物D;

[0052] (5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,由冷水先进入淬灭模块中,其中以流速0.99L/min,通入0℃的饮用水,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

[0053] (6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置30分钟,反应物分层,上层无机相转移至废水处理模块,收集下层有机相,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式为C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>S。

[0054] 实施例2

[0055] 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0056] (1) 混合:将9941.40kg二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,调节流速为8.00L/min,再用计量隔膜泵输送994.14kg中间体3,调节流速为1.20L/min,最后用计量隔膜泵输送1540.92kg三乙基硅烷,调节流速为2.12L/min,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为10:1:1.55,进入混合模块进行混合后,得到反应混合物A;

[0057] (2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,预冷温度为-65℃,得到反应混合物B;

[0058] (3) 预冷2:将1640.33kg四氯化钛用耐腐蚀计量泵输送至预冷模块2,调节流速为0.95L/min,预冷温度为-65℃,进行预冷后,得到反应混合物C;

[0059] (4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;30秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块,反应温度为 $-65^{\circ}\text{C}$ ,在反应模块后取样口进行取样检测;反应混合物B和反应混合物C反应后,得到反应混合物D;

[0060] (5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,由冷水先进入淬灭模块中,其中以流速 $1.00\text{L}/\text{min}$ ,通入 $0^{\circ}\text{C}$ 的饮用水,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

[0061] (6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置25分钟,反应物分层,上层灭活后的废水进入废水处理单元,收集下层有机层,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$ 。

[0062] 实施例3

[0063] 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0064] (1) 混合:将 $9966.25\text{kg}$ 二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,调节流速为 $8.02\text{L}/\text{min}$ ,再用计量隔膜泵输送 $1002.42\text{kg}$ 中间体3,调节流速为 $1.21\text{L}/\text{min}$ ,最后用计量隔膜泵输送 $1548.19\text{kg}$ 三乙基硅烷,调节流速为 $2.13\text{L}/\text{min}$ ,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为 $10:1:1.55$ ,进入混合模块进行混合后,得到反应混合物A;

[0065] (2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,预冷温度为 $-70^{\circ}\text{C}$ ,得到反应混合物B;

[0066] (3) 预冷2:将 $1657.60\text{kg}$ 四氯化钛用耐腐蚀计量泵输送至预冷模块2,调节流速为 $0.96\text{L}/\text{min}$ ,预冷温度为 $-70^{\circ}\text{C}$ ,进行预冷后,得到反应混合物C;

[0067] (4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;28秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块,反应温度为 $-70^{\circ}\text{C}$ ,在反应模块后取样口进行取样检测;反应混合物B和反应混合物C反应后,得到反应混合物D;

[0068] (5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,由冷水先进入淬灭模块中,其中以流速 $1.01\text{L}/\text{min}$ ,通入 $0^{\circ}\text{C}$ 的饮用水,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

[0069] (6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置20分钟,反应物分层,上层灭活后的废水进入废水处理单元,收集下层有机层,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$ 。

[0070] 实施例4

[0071] 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0072] (1) 混合:将 $9941.40\text{kg}$ 二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,调节流速为 $8.00\text{L}/\text{min}$ ,再用计量隔膜泵输送 $994.14\text{kg}$ 中间体3,调节流速为 $1.20\text{L}/\text{min}$ ,最后用计量隔膜泵输送 $1540.92\text{kg}$ 三乙基硅烷,调节流速为 $2.12\text{L}/\text{min}$ ,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为 $10:1:1.55$ ,进入混合模块进行混合后,得到反应混合物A;

[0073] (2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,预冷温度为 $-65^{\circ}\text{C}$ ,得到反应混合物B;

[0074] (3) 预冷2:将 $1640.33\text{kg}$ 四氯化钛用耐腐蚀计量泵输送至预冷模块2,调节流速为 $0.95\text{L}/\text{min}$ ,预冷温度为 $-65^{\circ}\text{C}$ ,进行预冷后,得到反应混合物C;

[0075] (4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;28秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块,反应温度为 $-65^{\circ}\text{C}$ ,在反应模块后取样口进行取样检测;反应混合物B和反应混合物C反应后,得到反应混合物D;

[0076] (5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,由冷水先进入淬灭模块中,其中以流速1.00L/min,通入5℃的饮用水,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

[0077] (6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置30分钟,反应物分层,上层灭活后的废水进入废水处理单元,收集下层有机层,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式为 $C_{15}H_{26}O_7S$ 。

[0078] 实施例5

[0079] 一种连续化磷酸奥司他韦中间体的制备方法,包括以下步骤:

[0080] (1) 混合:将9941.4kg二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,调节流速为8.00L/min,再用计量隔膜泵输送994.14kg中间体3,调节流速为1.20L/min,最后用计量隔膜泵输送1540.92kg三乙基硅烷,调节流速为2.12L/min,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为10:1:1.55,进入混合模块进行混合后,得到反应混合物A;

[0081] (2) 预冷1:将步骤(1)得到的反应混合物A转移至预冷模块1进行预冷后,预冷温度为-65℃,得到反应混合物B;

[0082] (3) 预冷2:将1640.33kg四氯化钛用耐腐蚀计量泵输送至预冷模块2,调节流速为0.95L/min,预冷温度为-65℃,进行预冷后,得到反应混合物C;

[0083] (4) 反应:将步骤(2)得到的反应混合物B转移至反应模块;34秒后,将步骤(3)得到的反应混合物C转移至反应模块,反应温度为-65℃,在反应模块后取样口进行取样检测;反应混合物B和反应混合物C反应后,得到反应混合物D;

[0084] (5) 淬灭:将步骤(4)得到的反应混合物D转移至冷水淬灭模块,由冷水先进入淬灭模块中,其中以流速1.00L/min,通入5℃的饮用水,进行淬灭反应,得到反应混合物E;

[0085] (6) 分离:将反应混合物E转移至分离模块,静置25分钟,反应物分层,上层灭活后的废水进入废水处理单元,收集下层有机层,浓缩处理后得到奥司他韦中间体4,化学式为 $C_{15}H_{26}O_7S$ 。

[0086] 对比例1

[0087] 与实施例2的区别在于,步骤(1)中将11929.68kg二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,再用计量隔膜泵输送994.14kg中间体3,最后用计量隔膜泵输送1739.75kg三乙基硅烷,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为12:1:1.75。

[0088] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0089] 对比例2

[0090] 与实施例2的区别在于,步骤(1)中将7953.12kg二氯甲烷用计量隔膜泵输送至混合模块,再用计量隔膜泵输送994.14kg中间体3,最后用计量隔膜泵输送1342.09kg三乙基硅烷,其中二氯甲烷:中间体3:三乙基硅烷的重量比为8:1:1.35。

[0091] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0092] 对比例3

[0093] 与实施例2的区别在于,步骤(3)中加入1839.16kg的四氯化钛,其中四氯化钛:中间体重量比为1.85:1。

[0094] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0095] 对比例4

[0096] 与实施例2的区别在于,步骤(3)中加入1534.50kg的四氯化钛,其中四氯化钛:中



间体重量比为1.45:1。

[0097] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0098] 对比例5

[0099] 与实施例2的区别在于,步骤(2)中预冷模块1的预冷温度为75℃。

[0100] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0101] 对比例6

[0102] 与实施例2的区别在于,步骤(2)中预冷模块1的预冷温度为55℃。

[0103] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同

[0104] 对比例7

[0105] 与实施例2的区别在于,步骤(4)中所述的反应温度为-75℃。

[0106] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0107] 对比例8

[0108] 与实施例2的区别在于,步骤(4)中所述的反应温度为-55℃。

[0109] 其他原料比例和制备方法均与实施例2相同。

[0110] 对比例9

[0111] 使用原工艺制备得到磷酸奥司他韦中间体。

[0112] 原工艺概述:在深冷超低温反应釜内加入中间体3和1.55倍三乙基硅烷用10.0倍二氯甲烷稀释,将超低温釜降温至-60℃--70℃,将1.65倍四氯化钛慢并且控制釜内温度在-60℃--70℃滴加至反应釜内。滴加时间需控制在2小时以内。反应至终点后将反应液滴加至10倍冰水中,控制冰水温度在0℃-5℃,搅拌20分钟静置分层,下层有机层进入浓缩釜浓缩,浓缩干后得到磷酸奥司他韦中间体4。

[0113] 将实施例1-5和对比例1-9获得的实验结果分析,结果如表1所示。

[0114] 表1

实例	收率 (%)	生产周期 (天)	人工使用 (人)	用水量 (吨)	备注说明
实施例 1	95.10	3	3	0.98	微量 (流速、淬灭温度) 调整对反应影响不大。
实施例 2	95.11	3	3	0.99	微量 (流速、淬灭温度) 调整对反应影响不大。
实施例 3	95.14	3	3	1.00	微量 (流速、淬灭温度) 调整对反应影响不大。
实施例 4	94.97	3	3	0.99	微量 (流速、淬灭温度) 调整对反应影响不大。
实施例 5	95.06	3	3	0.99	微量 (流速、淬灭温度) 调整对反应影响不大。
[0115] 对比例 1	95.00	3	3	0.99	增加二氯甲烷、三乙基硅烷使用量, 对反应自身影响不大, 但是对后处理以及三废产生量有很大影响, 其次三乙基硅烷在该生产中物料价值占比例 50%, 使用量大会导致成本增加。
对比例 2	0	3	3	0.99	减少二氯甲烷使用量会导致反应体系变粘稠, 使得一起设备输出功率变大, 影响设备使用寿命; 减少三乙基硅烷 13% 使用量, 会导致反应形成累积叠加效应, 虽然反应液中会有 80% 左右产品产生, 但是对于有机化学反应来说, 原料反应不完对于产品来说就是引入杂质, 从而使得产品不合格。
对比例 3	90	3	3	0.99	增加四氯化钛使用量, 不会对反应本身造成很大影响, 但是对于后处理过程中产生三废量会增加, 使得环保成本增加, 其次多使用量会导致物料成本增加。
对比例 4	0	3	3	0.99	减少四氯化钛使用量, 会导致反应形成累积叠加效应, 对于有机化学反应来说, 原料反应不完对于产品来说就是引入杂质, 从而使得产品
					不合格。
[0116] 对比例 5	0	-	-	-	反应温度 75℃ 无法进行, 四氯化钛会热分解, 产生大量氯化氢气体, 且反应装置会因为压力过大产生爆炸等安全事件。
对比例 6	0	-	-	-	反应温度 55℃ 无法进行, 四氯化钛会热分解, 产生大量氯化氢气体, 且反应装置会因为压力过大产生爆炸等安全事件。
对比例 7	0	-	-	-	反应不完全, 原料反应不完, 成为新的杂质, 导致产品不合格。
对比例 8	93	3	3	0.99	有少量杂质, 但是产品勉强可用。
对比例 9	88.64	10-12	9	9.99	生产效率无法提高, 能耗大, 严重制约产能。其中深冷冷媒体需要大量液氮, 所产生的废气比较多。