



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116239492 A

(43) 申请公布日 2023. 06. 09

(21) 申请号 202211642468.1

(22) 申请日 2022.12.20

(71) 申请人 湖南华纳大药厂科技开发有限公司

地址 410300 湖南省长沙市浏阳经济技术  
开发区康平路6号

申请人 湖南华纳大药厂手性药物有限公司

(72) 发明人 陈晓光 陆才洋 谭跃 张颖

阳华 陈柯 蔡国贤

(74) 专利代理机构 长沙智嵘专利代理事务所

(普通合伙) 43211

专利代理师 刘宏

(51) Int. Cl.

C07C 239/10 (2006.01)

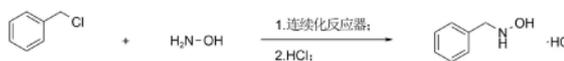
权利要求书1页 说明书7页 附图3页

(54) 发明名称

N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,包括如下步骤:首先配制物料A与物料B,然后采用连续化反应器,将所得物料A通过预热模块预热后,在反应模块中与物料B混合反应,收集反应液;调节反应液的pH值后,浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物;所得固体反应物溶解后,用有机溶剂进行萃取,得到有机相和水相;有机相再一次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相,将粗品进行纯化处理,得到N-苄基羟胺盐酸盐;水相可直接在下一批实验中作为原料羟胺的盐进行套用,用于配制物料B。本发明的合成工艺大大减少了羟胺的使用量,节约了成本,避免了羟胺在高温条件下的爆炸风险,解决了“三废”量大的问题。



1. 一种N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,包括如下步骤:

S1、将苄氯溶于有机溶剂中,配置成物料A;

S2、将羟胺的盐溶于与步骤S1相同种类的有机溶剂中,或溶于所述有机溶剂与水的混合溶液中,再加入氢氧化钠,除去氯化钠,配置成物料B,其中,所述羟胺的摩尔量为所述苄氯的1.5~10倍;

S3、采用连续化反应器,将步骤S1所得物料A加入预热模块中预热,预热后在反应模块中与步骤S2所得物料B混合反应,得到反应液;

S4、调节步骤S2所得反应液的pH值至2~8,第一次浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物,将所述固体反应物溶解后进行萃取和第二次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相,其中,水相可作为步骤S2中的羟胺的盐套用,用于配置所述物料B;

S5、将步骤S4所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品进行纯化处理,得到N-苄基羟胺盐酸盐。

2. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S1与S2中所述有机溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮或乙酸乙酯。

3. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S1中所述苄氯的浓度为0.1~0.8mol/L。

4. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S2中所述羟胺的盐包括羟胺盐酸盐、羟胺硫酸盐、羟胺磷酸盐或羟胺硝酸盐。

5. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S3中所述物料A进入预热模块的进料流速,以及所述物料B进入反应模块的进料流速均为1~8mL/min。

6. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S3中连续化反应条件为:温度为40-100℃,压力为2-10bar。

7. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S4包括:调节所述反应液的pH值至4~5,第一次浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物,将所述固体反应物溶解于水中,再用乙酸乙酯进行多次萃取,合并所得有机相,进行第二次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相。

8. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S4中所述套用次数为1~10次。

9. 根据权利要求1所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,所述套用方法包括:

向所得水相中加水,得到溶液;

向所得溶液中加入与步骤S1相同种类的有机溶剂,以及与步骤S2相同种类的羟胺的盐,再加入氢氧化钠,过滤除去氯化钠,配置成物料B。

10. 根据权利要求8所述的N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,其特征在于,步骤S5中所述纯化处理包括:用乙酸乙酯对步骤S4所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品进行重结晶,干燥后得到N-苄基羟胺盐酸盐。

## N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及化学制药技术领域,特别地,涉及一种N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺。

### 背景技术

[0002] N-苄基羟胺盐酸盐作为一种重要的有机合成中间体,在硝酮化学中发挥了重要的作用。N-苄基羟胺盐酸盐与醛酮缩合,或与C-C三键加成反应生成N-苄基硝酮。所得的硝酮发生1,3-环加成反应,是构建异噁唑啉的有效方法。这一方法经常用于合成具有生物活性的化合物,在药物合成中发挥着独特的作用。

[0003] 目前N-苄基羟胺盐酸盐的常见合成方法有以下4种路线:

[0004] (1) 使用苯甲醛与羟胺盐酸盐合成苯甲醛肟,后经氰基硼氢化钠还原得到N-苄基羟胺盐酸盐。该方法需要使用价格昂贵的氰基硼氢化钠,成本太高;

[0005] (2) 使用苄氯和羟胺盐酸盐在100℃下进行反应,收率38%。根据文献《三种羟胺类化合物热解的实验及理论研究\_闫姣姣,南京理工大学硕士学位论文,2015》报道,羟胺水溶液的起始分解温度低于50℃,在较高温度下极易发生爆炸式分解,因此该方法存在较大的安全隐患,且收率较低;

[0006] (3) 将二苄胺用双氧水氧化成C-苄基-N-苄基硝酮后,与羟胺盐酸盐反应生成N-苄基羟胺盐酸盐,总收率85%。但是二苄胺相对价格较高,而且双氧水与还原剂二苄胺在混合时容易发生爆炸,安全隐患较大;

[0007] (4) 在连续化反应器上使用苄氯(1eq)和羟胺水溶液(150eq)进行反应,收率65%。但其100℃的高温以及350psi(约24bar)的高压条件,存在羟胺爆炸性分解的风险,需要特种设备。另外使用超高当量的羟胺水溶液,经济性很低。

[0008] 连续化反应器(又称连续流反应器、微通道反应器)是一种使用通道或管道、在连续流体中进行反应的反应器。相比于传统反应器,具有传质传热效率高、安全环保、反应效率好等优点,在医药、化工、材料等行业已有广泛的应用。

[0009] 考虑到羟胺存在加热爆炸的风险,在传统反应釜中使用羟胺存在很大的安全隐患,而使用连续化反应器则可以降低部分安全风险。路线(4)虽然使用了连续化反应器,但其反应温度高达100℃,已远高于羟胺的起始分解温度,仍然有爆炸的风险,不适合工业化生产。而且,使用过量的羟胺水溶液,不仅会造成很大的原料浪费和产生大量高氨氮含量的废水,而且后处理时也存在较大的安全风险。

### 发明内容

[0010] 本发明提供了一种N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,以解决现有合成工艺存在安全性不足、对环保不利,以及成本较高的技术问题。

[0011] 本发明提供一种N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,包括如下步骤:

[0012] S1、将苄氯溶于有机溶剂中,配置成物料A;

[0013] S2、将羟胺的盐溶于与步骤S1相同种类的有机溶剂中,或溶于所述有机溶剂与水的混合溶液中,再加入氢氧化钠,除去氯化钠,配置成物料B,其中,所述羟胺的摩尔量为所述苄氯的1.5~10倍;

[0014] S3、采用连续化反应器,将步骤S1所得物料A加入预热模块中预热,预热后在反应模块中与步骤S2所得物料B混合反应,得到反应液;

[0015] S4、调节步骤S2所得反应液的pH值至2~8,第一次浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物,将所述固体反应物溶解后进行萃取和第二次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相,其中,水相可作为步骤S2中的羟胺的盐套用,用于配置所述物料B;

[0016] S5、将步骤S4所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品进行纯化处理,得到N-苄基羟胺盐酸盐。

[0017] 进一步地,步骤S1与S2中所述有机溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮或乙酸乙酯。

[0018] 进一步地,步骤S1中所述苄氯的浓度为0.1~0.8mol/L。

[0019] 进一步地,步骤S2中所述羟胺的盐包括羟胺盐酸盐、羟胺硫酸盐、羟胺磷酸盐或羟胺硝酸盐。

[0020] 进一步地,步骤S3中所述物料A进入预热模块的进料流速,以及所述物料B进入反应模块的进料流速均为1~8mL/min。

[0021] 进一步地,步骤S3中连续化反应条件为:温度为40-100℃,压力为2-10bar。

[0022] 进一步地,步骤S4包括:调节所述反应液的pH值至4~5,第一次浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物,将所述固体反应物溶解于水中,再用乙酸乙酯进行多次萃取,合并所得有机相,进行第二次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相。

[0023] 进一步地,步骤S4中所述套用次数为1~10次。

[0024] 进一步地,所述套用方法包括:向所得水相中加水,得到溶液;向所得溶液中加入与步骤S1相同种类的有机溶剂,以及与步骤S2相同种类的羟胺的盐,再加入氢氧化钠,过滤除去氯化钠,配置成物料B。

[0025] 进一步地,步骤S5中所述纯化处理包括:用乙酸乙酯对步骤S4所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品进行重结晶,干燥后得到N-苄基羟胺盐酸盐。

[0026] 本发明具有以下有益效果:

[0027] 本发明首先配制物料A与物料B,然后采用连续化反应器,将所得物料A通过预热模块预热后,在反应模块中与物料B混合反应,收集反应液;调节反应液的pH值后,浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物;所得固体反应物溶解后,用有机溶剂进行萃取,得到有机相和水相;有机相再一次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相,将粗品进行纯化处理,得到N-苄基羟胺盐酸盐;水相可直接在下一批实验中作为原料羟胺盐酸盐进行套用,用于配制物料B。

[0028] 本发明通过对苄氯和羟胺合成N-苄基羟胺盐酸盐的连续化工艺的优化,大大减少了羟胺的使用量,且反应条件温和,反应时间短,避免了羟胺在高温条件下的爆炸风险,解决了“三废”量大的问题。

[0029] 本发明在最优条件下总收率达到75%,N-苄基羟胺盐酸盐的物料成本为70元/kg左右,原料成本大幅降低,具有较好的工业化应用前景。

[0030] 除了上面所描述的目的、特征和优点之外,本发明还有其它的目的、特征和优点。下面将参照图,对本发明作进一步详细的说明。

## 附图说明

[0031] 构成本申请的一部分的附图用来提供对本发明的进一步理解,本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明,并不构成对本发明的不当限定。在附图中:

[0032] 图1是本发明优选实施例的反应式;

[0033] 图2是本发明优选实施例使用的连续化反应器配置示意图;

[0034] 图3是本发明实施例1制得的N-苄基盐酸盐粗品的液相谱图;

[0035] 图4是本发明实施例1制得的N-苄基盐酸盐精品的液相谱图;

[0036] 图5是本发明实施例2制得的N-苄基盐酸盐精品的液相谱图。

## 具体实施方式

[0037] 为了使本发明的发明目的、技术方案和有益技术效果更加清晰,以下结合实施例对本发明进行进一步详细说明。应当理解的是,本说明书中描述的实施例仅仅是为了解释本发明,并非为了限定本发明。

[0038] 为了简便,本文仅明确地公开了一些数值范围。然而,任意下限可以与任何上限组合形成未明确记载的范围;以及任意下限可以与其它下限组合形成未明确记载的范围,同样任意上限可以与任意其它上限组合形成未明确记载的范围。此外,尽管未明确记载,但是范围端点间的每个点或单个数值都包含在该范围内。因而,每个点或单个数值可以作为自身的下限或上限与任意其它点或单个数值组合或与其它下限或上限组合形成未明确记载的范围。

[0039] 在本文的描述中,需要说明的是,除非另有说明,“以上”、“以下”为包含本数,“一种或多种”中的“多种”的含义是两种及以上,“一个或多个”中的“多个”的含义是两个及以上。

[0040] 本发明的实施例提供一种N-苄基羟胺盐酸盐的连续化合成工艺,包括如下步骤:

[0041] S1、将苄氯溶于有机溶剂中,配置成物料A;

[0042] S2、将羟胺溶于与步骤S1相同种类的有机溶剂中,或溶于所述有机溶剂与水的混合溶液中,再加入氢氧化钠,除去氯化钠,配置成物料B,其中,所述羟胺的摩尔量为所述苄氯的1.5~10倍;

[0043] S3、采用连续化反应器,将步骤S1所得物料A加入预热模块中预热,预热后在反应模块中与步骤S2所得物料B混合反应,得到反应液;

[0044] S4、调节步骤S2所得反应液的pH值至2~8,第一次浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物,将所述固体反应物溶解后进行萃取和第二次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相,其中,水相可作为步骤S2中的羟胺的盐套用,用于配置所述物料B;

[0045] S5、将步骤S4所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品进行纯化处理,得到N-苄基羟胺盐酸盐。上述反应的反应式如图1所示。

[0046] 在本发明的实施例中,所述羟胺的摩尔量为所述苄氯的1.5~10倍,例如,1.5倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍,羟胺的摩尔量为所述苄氯的倍数还可以是上述任意数值的组合范围。

[0047] 在一些实施例中,调节步骤S2所得反应液的pH值至2~8,例如,pH值为2、3、4、5、6、7或8,pH值还可以是上述数值的任意组合范围。

[0048] 本发明首先配制物料A与物料B,然后采用连续化反应器,将所得物料A通过预热模块预热后,在反应模块中与物料B混合反应,收集反应液;调节反应液的pH值后,浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物;所得固体反应物溶解后,用有机溶剂进行萃取,得到有机相和水相;有机相再一次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相,将粗品进行纯化处理,得到N-苄基羟胺盐酸盐;水相可直接在下一批实验中作为原料羟胺的盐进行套用,用于配制物料B。上述套用的方式可节约原料羟胺的盐,降低生产成本。

[0049] 本发明通过对苄氯和羟胺合成N-苄基羟胺盐酸盐的连续化工艺的优化,大大减少了羟胺的使用量,且反应条件温和,反应时间短,避免了羟胺在高温条件下的爆炸风险,解决了“三废”量大的问题。

[0050] 本发明在最优条件下总收率达到75%,N-苄基羟胺盐酸盐的物料成本为70元/kg左右,原料成本大幅降低,具有较好的工业化应用前景。使用羟胺盐酸盐配制物料B时,N-苄基羟胺盐酸盐的物料成本计算方式如表1所示。

[0051] 表1生产1kg N-苄基羟胺盐酸盐的物料成本

物料	用量/kg	回收率/%	当前市价/元 *kg <sup>-1</sup>	物料成本/ 元	成本占比/%
苄氯	1.05		12	12.54	17.91
羟胺盐酸盐	2.29	47	15	18.24	26.06
氢氧化钠	1.32		2	2.64	3.77
甲醇	46.3	80	2.81	26.02	37.16
乙酸乙酯	8.4	80	6.32	10.57	15.09
总物料成本(元)				70.28	

[0052] 根据表1,按照75%的收率计算,考虑溶剂回收和羟胺盐酸盐的套用,N-苄基羟胺盐酸盐的物料成本为70元/kg,具有较高的经济效益(目前N-苄基羟胺盐酸盐的市场价格为400元/kg左右)。

[0054] 在本发明的实施例中,步骤S1与S2中所述的有机溶剂包括甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮或乙酸乙酯。

[0055] 根据本发明的实施例,有机溶剂可选择甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯。使用纯水作为溶剂时,由于苄氯不能溶解在水中,反应转化率较低;甲醇是价格最低的有机溶剂,后处理和回收套用都很方便,且采用甲醇/水的混合液作为反应溶剂可获得最佳的收率。

[0056] 在本发明的实施中,步骤S1中所述苄氯的浓度为0.1~0.8mol/L。

[0057] 根据本发明的实施例,苄氯的浓度可选择0.1~0.8mol/L,优选0.5mol/L;苄氯的浓度为0.3mol/L和0.5mol/L时,N-苄基羟胺盐酸盐的结晶收率基本无变化;继续增加浓度至1.0mol/L,G1微通道反应器出现了后端堵塞的情况。

[0058] 在本发明的实施中,步骤S2中所述羟胺包括羟胺盐酸盐、羟胺硫酸盐、羟胺磷酸盐或羟胺硝酸盐。

[0059] 根据本发明的实施例,羟胺可选择羟胺盐酸盐、羟胺硫酸盐、羟胺磷酸盐、羟胺硝

酸盐,优选羟胺盐酸盐。从安全性、价格等方面考虑,优选以羟胺盐酸盐作为反应原料,用氢氧化钠中和后,配制成羟胺甲醇溶液进行连续化反应。

[0060] 在本发明的实施中,步骤S3中所述物料A进入预热模块的进料流速,以及所述物料B进入反应模块的进料流速均为1~8mL/min;所述进料流速均优选4~6mL/min。

[0061] 根据本发明的实施例,流速可选择1~8mL/min,优选5mL/min;在流速条件的筛选中发现,将苄氯的流速增加至10mL/min,由于停留时间不足,反应的转化率下降,TLC显示有较多苄氯未反应完;当把苄氯的流速降低至4mL/min和3mL/min后,N-苄基羟胺盐酸盐的收率略有提高,但降低流速后,我们观察到G1微通道反应器偶有堵塞现象,导致实验不够顺畅,因此在后续筛选中将流速在维持5mL/min为最优选择。

[0062] 在本发明的实施例中,步骤S3中连续化反应条件为:温度为40-100℃,压力为2-10bar。

[0063] 根据本发明的实施例,步骤S3的混合反应的反应温度可选择40-100℃,反应压力可选择2-10bar。优选60℃的反应温度和8bar的反应压力。对反应温度进行优化时发现,将温度升高至80℃,反应收率并无明显提高,且增加了羟胺爆炸的风险;而把反应温度降低至40℃,反应的转化率大幅下降。因此,综合安全和反应收率的角度考虑,反应温度选择60℃是比较合适的;反应压力对收率影响不大,考虑到甲醇的沸点较低,因此适当加压有利于防止甲醇在60℃下发生汽化。

[0064] 在本发明的实施例中,步骤S4包括:调节所述反应液的pH值至4~5,第一次浓缩回收有机溶剂,得到固体反应物,将所述固体反应物溶解于水中,再用乙酸乙酯进行多次萃取,合并所得有机相,进行第二次浓缩,得到N-苄基羟胺盐酸盐粗品和水相。

[0065] 根据本发明的实施例,反应完全后,需要调节pH值在2~8之间,优选pH值4~5。由于反应中使用了过量的羟胺,因此反应结束后,反应液中有较多的羟胺自由碱存在,如果直接加热处理,可能会导致爆炸,所以必须将pH值调节到弱酸性再处理,因为羟胺盐酸盐的稳定性要好于羟胺自由碱,所以更加安全,同时还能防止羟胺的分解和挥发,提高羟胺盐酸盐的回收率;而如果调节的酸性过强,则过量的氯化氢又会腐蚀蒸馏设备。

[0066] 在本发明的实施例中,步骤S4中所述套用次数为1~10次。

[0067] 在本发明的实施例中,所述套用方法包括:向所得水相中加水,得到溶液;向所得溶液中加入与步骤S1相同种类的有机溶剂,以及与步骤S2相同种类的羟胺的盐,再加入氢氧化钠,过滤除去氯化钠,配置成物料B。

[0068] 在本发明的实施例中,步骤S5中所述纯化处理包括:用乙酸乙酯对所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品进行重结晶,干燥后得到N-苄基羟胺盐酸盐。

[0069] 在一些实施例中,步骤S5中所述纯化处理包括:向所得N-苄基羟胺盐酸盐粗品中加入乙酸乙酯,加热至回流,加入活性炭脱色后、趁热过滤,滤液缓慢降温至0~-5℃析晶,抽滤得产物湿品,将产物湿品进行干燥,得N-苄基羟胺盐酸盐。

[0070] 实施例

[0071] 下述实施例更具体地描述了本申请公开的内容,这些实施例仅仅用于阐述性说明,因为在本申请公开内容的范围内进行各种修改和变化对本领域技术人员来说是明显的。除非另有声明,以下实施例中所报道的所有份、百分比、和比值都是基于重量计,而且实施例中使用的所有试剂都可商购获得或是按照常规方法进行合成获得,并且可直接使用而

无需进一步处理,以及实施例中使用的仪器均可商购获得。

[0072] 本发明实施例使用的连续化反应器是康宁公司的康宁G1-10FM Hybrid高通量微通道反应器,反应模块有玻璃材质和碳化硅材质两种,持液体积为8.5mL/模块(本发明所述连续化反应器不限于上述品牌和型号)。

[0073] 实施例1

[0074] (一)连续化反应

[0075] 物料A配置:在2L的烧杯加入63g苄氯,再加入甲醇,配置成1000mL的0.5mol/L的甲醇溶液;

[0076] 物料B配置:在2L的烧杯中,加入800ml甲醇和200ml水,加入139g羟胺盐酸盐与80g氢氧化钠,10-20℃下搅拌,过滤除去氯化钠,配置成1000mL的2.0mol/L的羟胺溶液;

[0077] 设定反应器的反应温度60℃,后端备压8bar,采用两个独立的柱塞泵进样,流速都设定为5ml/min,泵1进物料A,进入模块1进行预热;泵2进物料B,在模块2与模块1出来的物料B混合反应,模块2至模块10为反应模块,尾部收集反应液,停留时间为7.38min,连续化反应器配置如图2所示;

[0078] 待反应液冷却至室温后,用10%盐酸调节PH至4-5,减压浓缩回收甲醇溶剂,所得的固体中加入200mL水溶解,用乙酸乙酯萃取(200mL\*3),合并有机相,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩后得到N-苄基盐酸盐粗品68g,产率85%,液相纯度为75.17%,双苄基取代杂质为17.21%。所得N-苄基盐酸盐粗品的液相谱图如图3所示,可见原料苄氯已基本反应完全,除双苄基杂质外无其他明显杂质。

[0079] (二)结晶纯化

[0080] 将反应处理得到的粗品置于1L的烧瓶中,加入540ml乙酸乙酯(1g/8ml),70℃加热至回流。加入活性炭脱色后、趁热过滤,滤液缓慢降温至0~-5℃析晶,抽滤得产物湿品。45℃鼓风烘箱干燥8h,得N-苄基羟胺盐酸盐60g,分离产率为89%,液相纯度为99.82%,双苄基取代杂质为0.15%。

[0081] 实施例1所得N-苄基羟胺盐酸盐(精制品)的液相谱图见图4,可见该重结晶方法对双苄基杂质的除去效果非常好,一次结晶即可合格。

[0082] 实施例2

[0083] (一)羟胺盐酸盐水溶液套用

[0084] 向实施例1中N-苄基羟胺盐酸盐萃取后的水相中补加纯化水至290mL,将该水溶液加入800mL甲醇中,再补加73g羟胺盐酸盐,溶清后加入80g氢氧化钠,10-20℃下搅拌,过滤除去氯化钠,配置成物料B,后续操作同实施例1,得到的N-苄基羟胺盐酸盐的液相谱图如图5所示。

[0085] 进行3次套用后,实验数据如表2所示:

[0086] 表2羟胺盐酸盐的套用实验

实验	套用次数	羟胺盐酸盐用量 /g	N-苄基羟胺盐酸盐收率/%	N-苄基羟胺盐酸盐纯度/%	
	1	0	139	75	99.82
[0087]	2	1	73+回收水相	75	99.79
	3	2	73+回收水相	75	99.83
	4	3	73+回收水相	75	99.59

[0088] (二)羟胺盐酸盐回收量计算

[0089] N-苄基羟胺盐酸盐萃取后的水相,减压浓缩得到白色固体,用200mL甲醇提取溶解,减压浓缩得到羟胺盐酸盐固体,45℃鼓风烘箱干燥8h,得羟胺盐酸盐66g,回收率47%。

[0090] 对比例1

[0091] 在60℃的温度和8bar压力下,将浓度为0.1mol/L的苄氯和浓度为0.15mol/L的羟胺,均以5mL/min的流速进入连续反应器,经过1个模块预热和9个模块反应,反应收率为32%(其他操作步骤及实验条件均与实施例1相同)。

[0092] 对比例2

[0093] 在80℃的温度和8bar压力下,将浓度为0.1mol/L的苄氯和浓度为0.5mol/L的羟胺,均以5mL/min的流速进入连续反应器,经过1个模块预热和9个模块反应,反应收率为77%。其他实验条件均与实施例1相同。

[0094] 对比例3

[0095] 在60℃的温度和8bar压力下,将浓度为0.1mol/L的苄氯和浓度为0.5mol/L的羟胺,均以3mL/min的流速进入连续反应器,经过1个模块预热和9个模块反应,反应收率为82%,但出现了G1反应器前端轻微堵塞的情况,需要间歇性提高流速(其他操作步骤及实验条件均与实施例1相同)。

[0096] 对比例4

[0097] 在60℃的温度和8bar压力下,将浓度为1.0mol/L的苄氯和浓度为5.0mol/L的羟胺,均以5mL/min的流速进入连续反应器,经过1个模块预热和9个模块反应,反应收率为77%,但出现了G1反应器后端堵塞的情况,升高后端温度才得以解决(其他操作步骤及实验条件均与实施例1相同)。

[0098] 虽然已经参考优选实施例对本申请进行了描述,但在不脱离本申请的范围的情况下,可以对其进行各种改进并且可以用等效物替换其中的部件,尤其是,只要不存在结构冲突,各个实施例中所提到的各项技术特征均可以任意方式组合起来。本申请并不局限于文中公开的特定实施例,而是包括落入权利要求的范围内的所有技术方案。

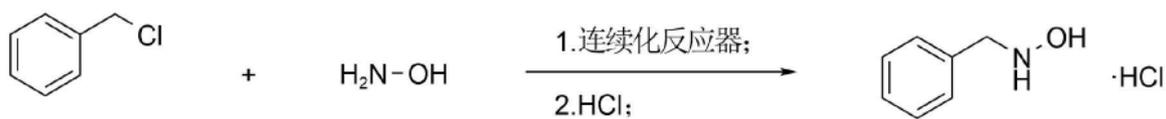


图1

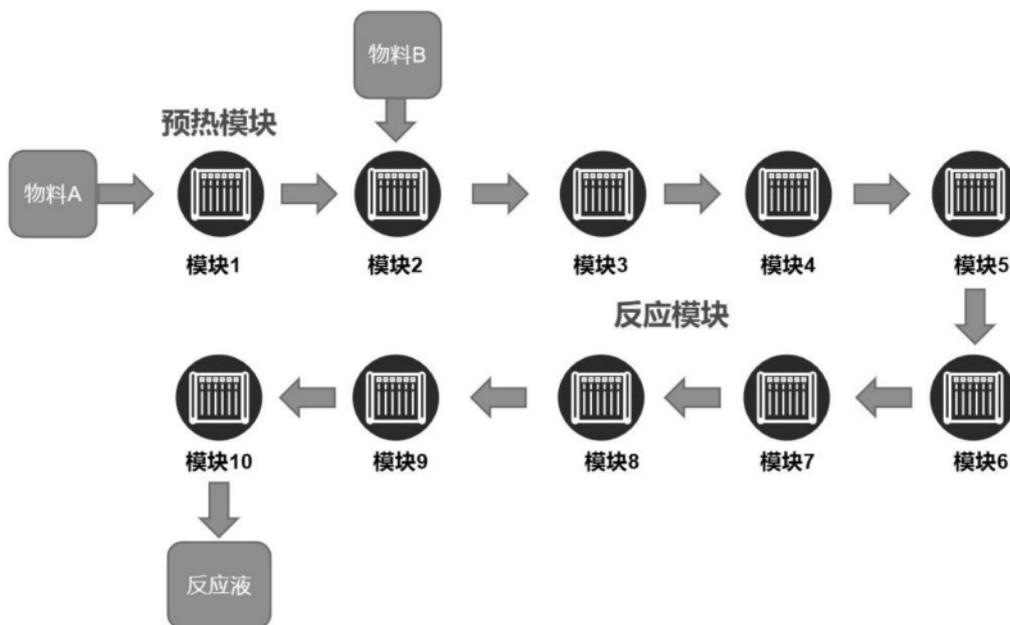
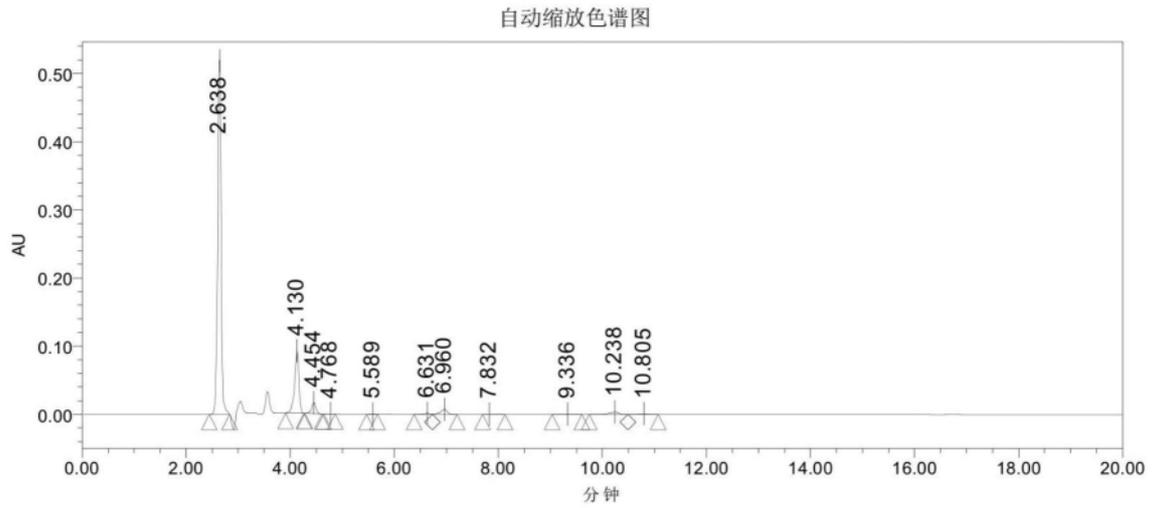


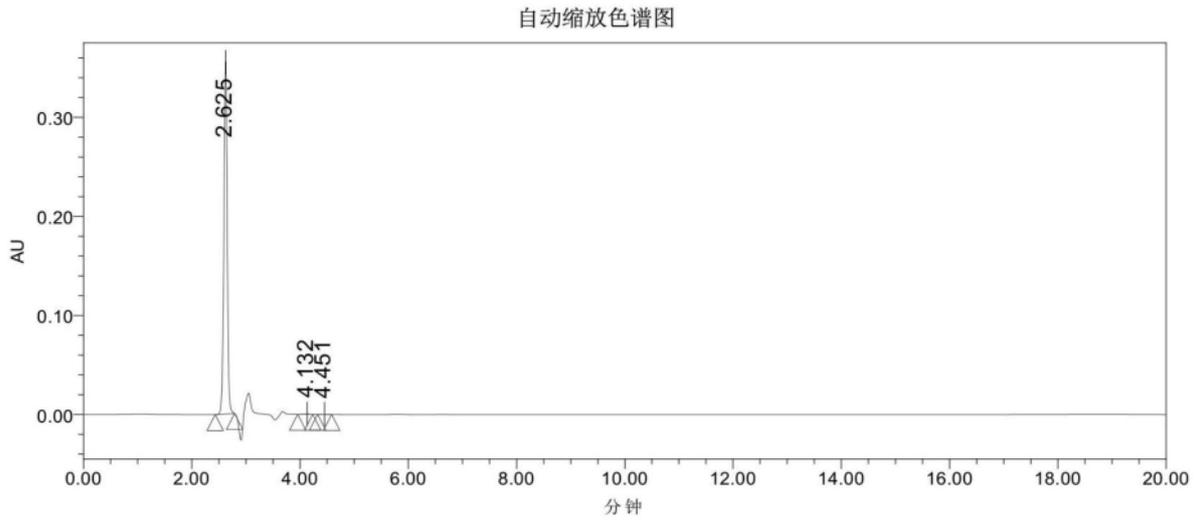
图2



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	含量	单位	% 面积
1	2.638	2305187	523457			75.20
2	4.130	527749	91895			17.22
3	4.454	93360	16180			3.05
4	4.768	2449	399			0.08
5	5.589	1768	338			0.06
6	6.631	9169	1061			0.30
7	6.960	62713	7344			2.05
8	7.832	3839	300			0.13
9	9.336	839	57			0.03
10	10.238	44225	3565			1.44
11	10.805	14024	1094			0.46

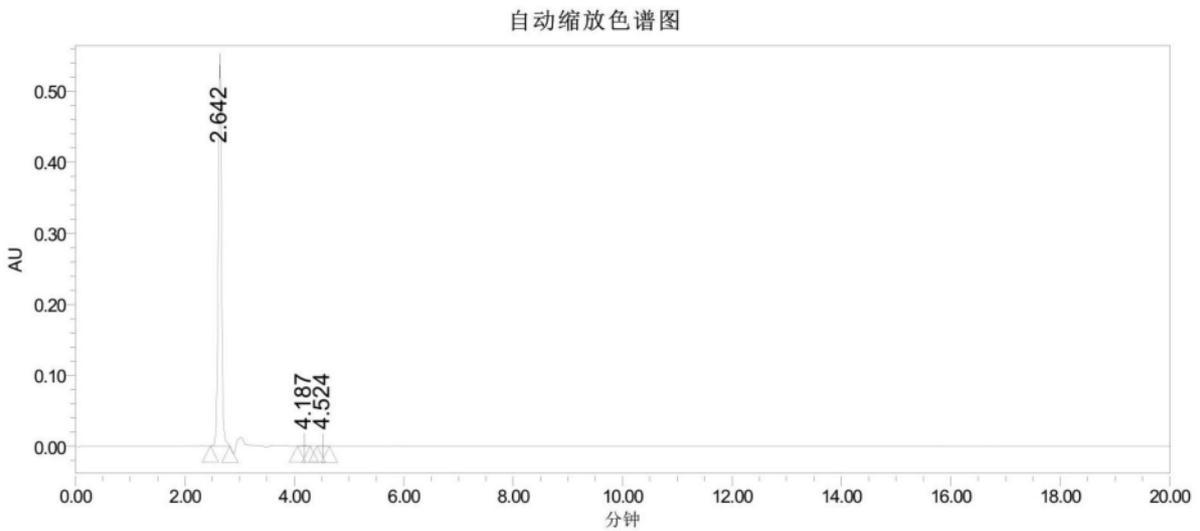
图3



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	含量	单位	% 面积
1	2.625	1503359	354712			99.82
2	4.132	2282	382			0.15
3	4.451	497	91			0.03

图4



峰结果

名称	保留时间 (分钟)	面积 (微伏*秒)	高度 (微伏)	含量	单位	% 面积
1	2.642	2248095	535010			99.79
2	4.187	3199	610			0.14
3	4.524	1564	283			0.07

图5