



(21) 申请号 202210223351.3

(22) 申请日 2022.03.07

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114716341 A

(43) 申请公布日 2022.07.08

(73) 专利权人 上海农帆生物科技有限公司

地址 200050 上海市长宁区临新路268弄4号6层601室

(72) 发明人 吴克崇 吴海琴 王攀登 贾俊超

(74) 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司

31001

专利代理师 翁若莹

(51) Int. Cl.

C07C 233/88 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 108017559 A, 2018.05.11

US 4283221 A, 1981.08.11

US 4511736 A, 1985.04.16

WO 2015118554 A1, 2015.08.13

Fancher, L. W., 等. Anomalous ring opening of N-aryl-2-oxazolidinones by anhydrous alkoxide: a convenient preparation of N-(alkoxyethyl)-2,6-disubstituted anilines.《Tetrahedron Letters》.1988,第29卷(第40期),第5095-5098页.

审查员 贾丹

权利要求书2页 说明书6页

(54) 发明名称

一种一锅法制备二甲草胺的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种一锅法制备二甲草胺的方法。本发明的制备方法包括：首先将2,6-二甲基苯胺与氯甲酸-2-氯乙酯在弱碱性下进行酰化反应后，不需纯化继续加入甲醇钠在低温下进行开环反应，之后再加入甲醇钠升温进行关环反应；强酸醚化脱羧后，分去下层水相，将含N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺的有机相和氯乙酰氯进行缩合反应，分离纯化后得到产物二甲草胺。本发明的制备方法总反应收率可达96%以上，产物纯度可达98%以上。与传统的制备工艺比较而言，省去了中间分离纯化的步骤，大幅提高了生产效率，后处理相对简单且易纯化，可大幅降低对生产设备需求，大幅降低前期投入成本和生产成本，可规模化生产。

1. 一种一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,包括以下反应:

酰化反应:将2,6-二甲基苯胺、溶剂、弱碱与氯甲酸-2-氯乙酯进行酰化反应后,通过减压蒸馏回收溶剂后得到中间体酰化反应产物;所述的弱碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾中的至少一种;所述的溶剂为氯苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯中的至少一种;

关环-开环-醚化脱羧反应:无需纯化往反应体系中加入甲醇钠或甲醇钠的溶液继续进行下一步的关环反应,关环反应完成后继续加入甲醇钠或甲醇钠的溶液,升温进行开环反应,随后加入强酸进行醚化脱羧反应,反应完成后调节pH值至弱碱性,再用溶剂萃取醚化脱羧后的产物,分去下层水相,得到产物N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的溶液;所述萃取采用的溶剂为氯苯和/或甲苯;

缩合反应:往反应体系中加入碱和氯乙酰氯,与N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品进行缩合反应,反应完成后经分离纯化得到产物二甲草胺;所述的碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠和氢氧化钾中的至少一种;所述的溶剂为氯苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯中的至少一种。

2. 根据权利要求1所述的一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,所述酰化反应中2,6-二甲基苯胺与氯甲酸-2-氯乙酯的用量摩尔比为1:1~1.3;所述2,6-二甲基苯胺与弱碱的用量摩尔比为1:0.5~3;所述酰化反应的温度为-10-50℃,时间为0.5-6h。

3. 根据权利要求2所述的一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,所述2,6-二甲基苯胺与氯甲酸-2-氯乙酯的用量摩尔比为1:1~1.05;所述2,6-二甲基苯胺与弱碱的用量摩尔比为1:0.5~1.1;所述的弱碱为碳酸钠和/或碳酸钾;所述的溶剂为氯苯和/或甲苯;所述酰化反应的温度为0-30℃,时间为1-3h。

4. 根据权利要求1所述的一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,所述甲醇钠的溶液为甲醇钠的甲醇溶液;所述关环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~2:1;所述关环反应的温度为0-40℃,时间为0.5-4h;所述开环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的摩尔比为4~8:1;所述开环反应的温度为65-90℃,时间为4-10h。

5. 根据权利要求4所述的一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,所述关环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~1.3:1;所述关环反应的温度为0-25℃,时间为1-2h;所述开环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的摩尔比为4.5~6.0:1;所述关环反应的温度为70-88℃,时间为5-8h。

6. 根据权利要求1所述的一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,所述醚化脱羧反应所用到的强酸为盐酸;所述盐酸的质量浓度10~30%,所述盐酸的用量按照起始物料2,6-二甲基苯胺与HCl的摩尔比为1:4~9的比例计算;所述醚化脱羧反应的温度为65-90℃,时间为1-2h;所述萃取采用的溶剂为氯苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯中的至少一种。

7. 根据权利要求6所述的一锅法制备二甲草胺的方法,其特征在于,所述盐酸的用量按照起始物料2,6-二甲基苯胺与HCl的摩尔比为1:4.5~7.0的比例计算;所述醚化脱羧反应的温度为70-88℃。

8. 根据权利要求1所述的一锅法制备二甲草胺的工艺,其特征在于,所述缩合反应中氯乙酰氯与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~2:1;所述碱与起始物料2,6-二甲

基苯胺的用量摩尔比为0.5~2.0:1;所述缩合反应的温度为-10-40℃,时间为0.5-5h。

9.根据权利要求8所述的一锅法制备二甲草胺的工艺,其特征在于,所述缩合反应中氯乙酰氯与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~1.2:1;所述碱与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为0.5~1.2:1;所述的碱为氢氧化钠、碳酸钠和碳酸钾中的一种;所述的溶剂为氯苯和/或甲苯;所述缩合反应的温度为-5-25℃,时间为1-3h。

一种一锅法制备二甲草胺的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种一锅法制备二甲草胺的方法,属于农药化学与化工技术领域。

背景技术

[0002] 二甲草胺为乙酰胺类除草剂,具有氯乙酰胺结构,为细胞分裂抑制剂,通过抑制长链脂肪酸的合成从而影响细胞生长,其具有选择性,主要通过胚轴和芽吸收。在乙酰胺类除草剂中,氯乙酰胺类占据主导位置,且因其相对高效、低毒、低残留的优点在农药行业中占有重要位置,应用越来越广泛。但是,现有工艺在制备二甲草胺的过程中反应步骤多,反应和后处理繁琐不易控制,工艺稳定性较差,杂质不易分离,原料利用率较低,产品收率较低,生产效率较为低下,生产成本普遍比较高,而且环境污染比较严重。目前文献中报道制备二甲草胺的工艺方法主要有三种:

[0003] 路线1:参考文献Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 40, pp 5095-5098, 1988。以2,6-二甲基苯胺为原料,第一步用强碱氢氧化钠,通过酰化反应得到酰化产物,收率:96.5%;第二步,酰化产物通过关环反应,得到关环产物,收率:95.7%;第三步,关环产物通过开环和醚化脱羧反应得到化合物的N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺,收率:95.5%,前三步反应总收率约88%;第四步,由化合物N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺制备产物二甲草胺的工艺。如果用该工艺制备二甲草胺,则过程中反应步骤多达四步,每步都要分开处理,综合收率不高,原料利用率不高,第一步酰化反应时,使用强碱氢氧化钠,实际放大过程中需消耗的氯甲酸-2-氯乙酯的当量数较大,同时第三步中未醚化的副产物比例较大,不易控制,不易放大,生产效率也较低。

[0004] 路线2:参考文献中国发明专利专利号:CN 111807984。第一步,以2,6-二甲基苯胺为原料,通过和氯乙基甲基醚发生取代反应得到化合物N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺;第二步,化合物N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺和氯乙酰氯反应得到产物二甲草胺。该路线反应步骤虽然只有两步,但实际放大生产过程中取代反应发生时,存在反应温度高达170度,同时存在二取代副产物不易控制,工艺稳定性和重复性不太好,同时2,6-二甲基苯胺原料较难转化完全,且和产物N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺不易分离等难点。

[0005] 路线3:第一步,以2,6-二甲基苯胺为原料将2,6-二甲基苯胺与原料甲氧基乙酸或甲氧基乙酰氯、溶剂和酰化试剂进行缩合反应,得到N-(2-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲基苯胺产物;第二步,将N-(2-甲氧基乙酰基)-2,6-二甲基苯胺、还原剂和溶剂加入还原反应釜中进行还原反应,得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺产物。第三步,将N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺和、碱和溶剂加入反应釜,然后滴加氯乙酰氯进行缩合反应,得到二甲草胺产物。该方法在制备二甲草胺的过程中反应步骤多达三步,每步都要分开后处理,后处理繁琐,三废量较大。

发明内容

[0006] 本发明解决的技术问题是:现有技术在制备二甲草胺的过程中需要通过分步反

应,并分步纯化处理,操作繁琐,效率较低,生产成本较高,后处理中三废量大等问题。

[0007] 为了解决上述技术问题,本发明提供了一种一锅法制备二甲草胺的方法,包括以下反应:

[0008] 酰化反应:将2,6-二甲基苯胺、溶剂、弱碱与氯甲酸-2-氯乙酯进行酰化反应后,通过减压蒸馏回收溶剂后得到中间体酰化反应产物;

[0009] 关环-开环-醚化脱羧反应:无需纯化往反应体系中加入甲醇钠或甲醇钠的溶液继续进行下一步的关环反应,关环反应完成后继续加入甲醇钠或甲醇钠的溶液,升温进行开环反应,随后加入强酸进行醚化脱羧反应,反应完成后调节pH值至弱碱性,再用溶剂萃取醚化脱羧后的产物,分去下层水相,得到产物N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的溶液;

[0010] 缩合反应:往反应体系中加入碱和氯乙酰氯,与N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品进行缩合反应,反应完成后经分离纯化得到产物二甲草胺。

[0011] 优选地,所述酰化反应中2,6-二甲基苯胺与氯甲酸-2-氯乙酯的用量摩尔比为1:1~1.3;所述2,6-二甲基苯胺与弱碱的用量摩尔比为1:0.5~3;所述的弱碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾中的至少一种;所述的溶剂为氯苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯中的至少一种;所述酰化反应的温度为-10-50℃,时间为0.5-6h。

[0012] 更优选地,所述2,6-二甲基苯胺与氯甲酸-2-氯乙酯的用量摩尔比为1:1~1.05;所述2,6-二甲基苯胺与弱碱的用量摩尔比为1:0.5~1.1;所述的弱碱为碳酸钠和/或碳酸钾;所述的溶剂为氯苯和/或甲苯;所述酰化反应的温度为0-30℃,时间为1-3h。

[0013] 优选地,所述甲醇钠的溶液为甲醇钠的甲醇溶液;所述关环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~2:1;所述关环反应的温度为0-40℃,时间为0.5-4h;所述开环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的摩尔比为4~8:1;所述开环反应的温度为65-90℃,时间为4-10h。

[0014] 更优选地,所述关环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~1.3:1;所述关环反应的温度为0-25℃,时间为1-2h;所述开环反应中的甲醇钠与起始物料2,6-二甲基苯胺的摩尔比为4.5~6.0:1;所述关环反应的温度为70-88℃,时间为5-8h。

[0015] 优选地,所述醚化脱羧反应所用到的强酸为盐酸;所述盐酸的质量浓度10~30%,所述盐酸的用量按照起始物料2,6-二甲基苯胺与HCl的摩尔比为1:4~9的比例计算;所述醚化脱羧反应的温度为65-90℃,时间为1-2h;所述萃取采用的溶剂为氯苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯中的至少一种。

[0016] 更优选地,所述盐酸的用量按照起始物料2,6-二甲基苯胺与HCl的摩尔比为1:4.5~7.0的比例计算;所述醚化脱羧反应的温度为70-88℃;所述萃取采用的溶剂为氯苯和/或甲苯。

[0017] 优选地,所述缩合反应中氯乙酰氯与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为1~2:1;所述碱与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为0.5~2.0:1;所述的碱为碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠和氢氧化钾中的至少一种;所述的溶剂为氯苯、甲苯、邻二甲苯、间二甲苯和对二甲苯中的至少一种;所述缩合反应的温度为-10-40℃,时间为0.5-5h。

[0018] 更优选地,所述缩合反应中氯乙酰氯与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比

为1~1.2:1;所述碱与起始物料2,6-二甲基苯胺的用量摩尔比为0.5~1.2:1;所述的碱为氢氧化钠、碳酸钠和碳酸钾中的一种;所述的溶剂为氯苯和/或甲苯;所述缩合反应的温度为-5-25℃,时间为1-3h。

[0019] 本发明与现有技术相比,具有如下有益效果:

[0020] 1.本发明的制备二甲草胺的方法中,以2,6-二甲基苯胺为原料,首次使用一锅法制备成二甲草胺,反应步骤少,简化了后处理过程,降低了后处理过程中三废的量,降低了人工成本和后处理成本;

[0021] 2.本发明的制备二甲草胺的方法中,以2,6-二甲基苯胺为原料,一锅法制备成二甲草胺,通过优化酰化反应中碱的类型,提高了原料的转化率和利用率,优化了后处理溶剂,简化了后处理过程,优化了工艺参数,未酰化的副产物明显变少,反应选择性提高,产物纯度高;

[0022] 3.本发明采用一锅法工艺制备,制备方法总收率高,总反应收率可达96%以上,二甲草胺纯度高,纯度可达98%以上。与传统的制备工艺比较而言,大幅提高了生产效率,且本发明的制备方法后处理相对简单且易纯化,且可大幅降低对生产设备需求,大幅降低前期投入成本和生产过程的成本,因此本发明的制备方法经济性好,稳定性重复性好,可放大,具有很好的应用前景。

具体实施方式

[0023] 为使本发明更明显易懂,兹以优选实施例,作详细说明如下。

[0024] 实施例1

[0025] 本实施例提供了一种一锅法制备二甲草胺的方法,制备过程如下:

[0026] 四口带放料阀的夹套反应瓶内中依次加入2,6-二甲基苯胺49.26g (0.40mol) 和246.3g 甲苯,10%碳酸钠溶液(0.22mol) (0.55eq),10~12℃,滴加氯甲酸-2氯乙酯(0.412mol) (1.03eq),0.5小时后滴加完毕,升温至20℃下继续保温反应1小时,静置,分去下层水相,有机相在该反应瓶内减压蒸馏,回收甲苯,该酰化产物不需要进行纯化。上述反应瓶内,加入无水甲醇197g,冷却至20℃后,滴加30%甲醇钠甲醇溶液(0.48mol) (1.2eq),滴完后继续反应1小时,至反应完全;向该反应体系中,再加入30%甲醇钠溶液(2.0mol) (5.0eq),76~78℃下,保温回流5小时,滴加20%盐酸水溶液(2.32mol) (5.8eq),滴加结束后,回流1小时,降温,加入10%氢氧化钠溶液调节pH为7-8,向该反应瓶内加入300g甲苯萃取,分去下层水相,得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的甲苯溶液,该粗品不需要纯化。上述反应瓶内,加入10%氢氧化钠水溶液(0.42mol) (1.05eq),降温至0℃,滴加氯乙酰氯(0.404mol) (1.01eq),1小时滴完后,20℃下,继续搅拌1小时至原料反应完全。静置分层,除去水层。再用水洗2次,所得的有机层,在该反应瓶内减压蒸馏,蒸干溶剂,回收甲苯,放料,得到产物二甲草胺纯品99.02g,总收率96.8%,纯度98.3%。

[0027] 实施例2

[0028] 本实施例提供了一种一锅法制备二甲草胺的方法,制备过程如下:

[0029] 四口带放料阀的夹套反应瓶内中依次加入2,6-二甲基苯胺49.26g (0.40mol) 和246.3g 氯苯,10%碳酸钾溶液(0.22mol) (0.55eq),8~10℃,滴加氯甲酸-2氯乙酯(0.412mol) (1.03eq),0.5小时后滴加完毕,升温至20℃下继续保温反应1小时,静置,分去

下层水相,有机相在该反应瓶内减压蒸馏,回收氯苯,该酰化产物不需要进行纯化。上述反应瓶内,加入无水甲醇197g,冷却至15℃后,滴加30%甲醇钠甲醇溶液(0.48mol)(1.2eq),滴完后继续反应1小时,至反应完全;向该反应体系中,再加入30%甲醇钠甲醇溶液(2.2mol)(5.5eq),78~81℃下,保温回流6小时,滴加20%盐酸水溶液(2.4mol)(6.0eq),滴加结束后,回流1小时,降温,加入20%氢氧化钠溶液调节pH为7-8,向该反应瓶内加入400g氯苯萃取,分去下层水相,得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的氯苯溶液,该粗品不需要纯化。上述反应瓶内,加入10%碳酸钾水溶液(0.40mol)(1.0eq),降温至0℃,滴加氯乙酰氯(0.42mol)(1.05eq),1小时滴完后,25℃下,继续搅拌1小时至原料反应完全。静置分层,除去水层。再用水洗2次,所得的有机层,在该反应瓶内减压蒸馏,蒸干溶剂,回收氯苯,放料,得到产物二甲草胺纯品99.33g,总收率97.1%,纯度98.1%。

[0030] 实施例3

[0031] 本实施例提供了一种一锅法制备二甲草胺的方法,制备过程如下:

[0032] 四口带放料阀的夹套反应瓶内中依次加入2,6-二甲基苯胺49.26g(0.40mol)和246.3g甲苯,10%碳酸钠溶液(0.22mol)(0.55eq),21~23℃,滴加氯甲酸-2氯乙酯(0.404mol)(1.01eq),0.5小时后滴加完毕,升温至25℃下继续保温反应1小时,静置,分去下层水相,有机相在该反应瓶内减压蒸馏,回收甲苯,该酰化产物不需要进行纯化。上述反应瓶内,加入无水甲醇197g,冷却至15℃后,滴加30%甲醇钠甲醇溶液(0.46mol)(1.15eq),滴完后继续反应1小时,至反应完全;向该反应体系中,再加入30%甲醇钠甲醇溶液(2.04mol)(5.1eq),78~81℃下,保温回流6小时,滴加20%盐酸水溶液(2.32mol)(5.8eq),滴加结束后,回流1小时,降温,加入10%氢氧化钠溶液调节pH为7-8,向该反应瓶内加入400g甲苯萃取,分去下层水相,得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的甲苯溶液,该粗品不需要纯化。上述反应瓶内,加入10%氢氧化钠水溶液(0.412mol)(1.03eq),降温至0℃,滴加氯乙酰氯(0.408mol)(1.02eq),1小时滴完后,20℃下,继续搅拌2小时至原料反应完全。静置分层,除去水层。再用水洗2次,所得的有机层,在该反应瓶内减压蒸馏,蒸干溶剂,回收甲苯,放料,得到产物二甲草胺纯品101.38g,总收率99.1%,纯度98.9%。

[0033] 对比例1

[0034] 四口带放料阀的夹套反应瓶内中依次加入2,6-二甲基苯胺49.26g(0.40mol)和246.3g甲苯,10%氢氧化钠溶液(0.44mol)(1.1eq),15~25℃,滴加氯甲酸-2氯乙酯(0.48mol)(1.2eq),0.5小时后滴加完毕,升温至25℃下继续保温反应1小时,转移至分液器内,静置,分去下层水相,有机相,减压蒸馏,回收甲苯,得产物85.61克,收率94%。将上述第一步反应物粗品,加入反应瓶内,加入无水甲醇197g,开启搅拌,溶清后,冷却,反应液温度降温至20~22℃后,开始向其中缓慢滴加甲醇钠甲醇溶液(质量分数为30%,0.378mol,1.01eq),待原料反应完后,向反应体系加水600g,搅拌降温至15~17℃,抽滤,得白色固体,固体用60毫升水洗涤,抽干,在鼓风干燥,85℃条件下烘料12小时,得中间体68.99克,收率95%。将上述中间体加入反应瓶中,再加入30%甲醇钠(2.16mol,6.0eq)升温至回流的温度,于83~85℃条件下保温回流8小时。待原料反应完后,控制反应体系内温83~85℃,向反应体系在回流状态下滴加盐酸水溶液(质量分数为20%,2.24mol,6.2eq)。滴加结束后,回流1h,降温至23~25℃。向反应液中,加入300g水,用二氯甲烷萃取,共计萃取水相三次。合并得到所有有机相,蒸馏得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的粗品,该粗品用

10cm刺形分馏柱、机械真空泵,进行减压精馏,收集92℃-95℃馏份(真空度1.03mbar),得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺,60.18克,收率93%。将上述N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺,加入反应瓶内,加入甲苯400毫升,加入10%氢氧化钠水溶液(0.346mol)(1.03eq),降温至0℃,滴加氯乙酰氯(0.342mol)(1.02eq),1小时滴完后,20℃下,继续搅拌2小时至原料反应完全。静置分层,除去水层。再用水洗2次,所得的有机层,在该反应瓶内减压蒸馏,蒸干溶剂,回收甲苯,放料,得到产物二甲草胺纯品82.42g,单步收率96%,四步总收率79.7%,纯度98.2%。

[0035] 对比例2

[0036] 四口带放料阀的夹套反应瓶内中依次加入2,6-二甲基苯胺49.26g(0.40mol)和246.3g甲苯,10%氢氧化钠溶液(0.44mol)(1.1eq),21~23℃,滴加氯甲酸-2氯乙酯(0.48mol)(1.2eq),0.5小时后滴加完毕,升温至25℃下继续保温反应1小时,静置,分去下层水相,有机相在该反应瓶内减压蒸馏,回收甲苯,该酰化产物不需要进行纯化。上述反应瓶内,加入无水甲醇197g,冷却至15℃后,滴加30%甲醇钠甲醇溶液(0.46mol)(1.15eq),滴完后继续反应1小时,至反应完全;向该反应体系中,再加入30%甲醇钠甲醇溶液(2.04mol)(5.1eq),78~81℃下,保温回流6小时,滴加20%盐酸水溶液(2.32mol)(5.8eq),滴加结束后,回流1小时,降温,加入10%氢氧化钠溶液调节pH为7-8,向该反应瓶内加入400g甲苯萃取,分去下层水相,得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的甲苯溶液,该粗品不需要纯化。上述反应瓶内,加入10%氢氧化钠水溶液(0.412mol)(1.03eq),降温至0℃,滴加氯乙酰氯(0.408mol)(1.02eq),1小时滴完后,20℃下,继续搅拌2小时至原料反应完全。静置分层,除去水层。再用水洗2次,所得的有机层,在该反应瓶内减压蒸馏,蒸干溶剂,回收甲苯,放料,得到产物二甲草胺纯品99.5g,总收率97.3%,纯度96.8%。

[0037] 对比例3

[0038] 四口带放料阀的夹套反应瓶内中依次加入2,6-二甲基苯胺49.26g(0.40mol)和246.3g甲苯,10%氢氧化钠溶液(0.22mol)(0.55eq),21~23℃,滴加氯甲酸-2氯乙酯(0.42mol)(1.05eq),0.5小时后滴加完毕,升温至25℃下继续保温反应1小时,静置,分去下层水相,有机相在该反应瓶内减压蒸馏,回收甲苯,该酰化产物不需要进行纯化。上述反应瓶内,加入无水甲醇197g,冷却至15℃后,滴加30%甲醇钠甲醇溶液(0.46mol)(1.15eq),滴完后继续反应1小时,气相色谱跟踪反应,检测约有10%的原料2,6-二甲基苯胺未完全反应;向该反应体系中,再加入30%甲醇钠甲醇溶液(2.04mol)(5.1eq),78~81℃下,保温回流6小时,滴加20%盐酸水溶液(2.32mol)(5.8eq),滴加结束后,回流1小时,降温,加入10%氢氧化钠溶液调节pH为7-8,向该反应瓶内加入400g甲苯萃取,分去下层水相,得到N-(2-甲氧基乙基)-2,6-二甲基苯胺粗品的甲苯溶液,该粗品纯化。上述反应瓶内,加入10%氢氧化钠水溶液(0.412mol)(1.03eq),降温至0℃,滴加氯乙酰氯(0.408mol)(1.02eq),1小时滴完后,20℃下,继续搅拌2小时至原料反应完全。静置分层,除去水层。再用水洗2次,所得的有机层,在该反应瓶内减压蒸馏,蒸干溶剂,回收甲苯,放料,得到产物二甲草胺97.5g,总收率95.3%,纯度86.5%。经检测,产物中含有约10%未完全转化的原料2,6-二甲基苯胺和氯乙酰氯反应的副产物。

[0039] 由实施例1~3和对比例1可以看出,对比例1不使用一锅法,后处理复杂,中间体需要纯化,才能确保产物纯度,导致收率明显降低;由实施例1~3和对比例2、对比例3可以看

出,采用强碱氢氧化钠进行酰化反应时,氯甲酸-2氯乙酯的用量至少需要1.2倍当量,且强碱氢氧化钠用量在1.1倍当量,才能使原料转化完全,且由于中间体不纯化,导致产品纯度降低至97%以下。

[0040] 以上所述,仅为本发明的较佳实施例,并非对本发明任何形式上和实质上的限制,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明的前提下,还将可以做出若干改进和补充,这些改进和补充也应视为本发明的保护范围。