



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105367431 B

(45)授权公告日 2017.07.14

(21)申请号 201410395107.0

(22)申请日 2014.08.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105367431 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(73)专利权人 吉林普瑞特生物科技有限公司

地址 132000 吉林省吉林市吉林经济技术

开发区吉孤公路480号省化工创业孵
化基地507室

(72)发明人 薛李冰 刘长宝 刘丽娟 李士龙

王保力 王春艳 荣正平 田超

周秀丽

(74)专利代理机构 吉林省长春市新时代专利商

标代理有限公司 22204

代理人 石岱

(51)Int.Cl.

C07C 227/08(2006.01)

C07C 229/30(2006.01)

C07C 67/36(2006.01)

C07C 69/732(2006.01)

(56)对比文件

CN 103833565 A,2014.06.04,

US 5030747 ,1991.07.09,

CN 101838238 A,2010.09.22,

审查员 陈文瑞

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方
法

(57)摘要

一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的合成方
法,包括以下反应过程:在10-15bar的中压条件
下,以哌啶为催化剂,乙酸乙酯与乙醇钠、一氧化
碳反应生成甲酰乙酸乙酯钠盐,其再与二甲胺盐
酸盐反应得到3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯。使用
哌啶作为催化剂,降低了现有技术中所必须的
50bar高压,在中低压10-15bar范围内即可实现
完全反应,从而降低了生产中的操作困难和危
险。

1. 一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

1) 在压力釜中按比例加入甲苯、乙醇钠、乙酸乙酯、催化剂,充入一氧化碳气体至一定压力,加热反应3-6小时后降温,得甲酰乙酸乙酯钠盐溶液,所述的催化剂为哌啶,所述的催化剂与乙酸乙酯的投料摩尔比为0.001~0.01:1,所述的反应压力为10~15bar;

2) 将甲酰乙酸乙酯钠盐溶液降温养晶,所述的养晶温度为-10~10℃,养晶时间1-5小时;

3) 过滤后用溶剂搅拌洗涤得甲酰乙酸乙酯钠盐;

4) 甲酰乙酸乙酯钠盐与二甲胺盐酸盐水溶液反应;

5) 反应液经分液,有机相经蒸馏得3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯。

2. 根据权利要求1所述的一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法,其特征在于:步骤3)所述的溶剂为甲苯、乙醇、乙酸乙酯的一种或几种混合的溶剂。

3. 根据权利要求1所述的一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法,其特征在于:步骤2)所述的养晶温度为0℃,养晶时间为2小时。

4. 根据权利要求2所述的一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法,其特征在于:步骤3)所述的溶剂为乙醇。

一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备工艺方法,属于精细化工技术领域。

背景技术

[0002] 3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯是喹诺酮类抗菌药的中间体,也是合成喹诺酮类抗菌药新工艺的关键原料。

[0003] 国内外制备N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯工艺的方法有:①、二甲氨基甲酰胺与乙基乙炔基醚在三氟化硼的催化下,反应生成β-二甲氨基丙烯酸乙酯,产率为35%,该方法是关于N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的合成方法的最早报道(来源于1966的Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas);②、以丙烯酸乙酯或者丙二酸二乙酯先与氢氧化钾制成单钾盐,再与DMF-硫酸二甲酯缩合盐反应制得,收率达88%(W02000000460);③、以卞基二甲胺与丙烯酸乙酯为原料,以溴化锌为催化剂,收率29%(Tetrahedron Letters, 46(1), 69-74; 2004);④、甲酸乙酯与乙酸乙酯在金属钠或氢化钠存在下经羟醛缩合生成甲酰基乙酸乙酯的钠盐,再与二甲胺盐酸盐反应制得目标产物,收率为60%;⑤、乙酸乙酯在乙醇钠的催化下与一氧化碳在50bar的高压反应生成甲酰基乙酸乙酯的钠盐,再与二甲胺盐酸盐反应制得目标产物,反应收率的70%以上(US4772711)。

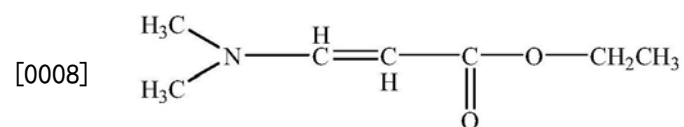
[0004] 上述方法存在一定的缺点和不足,具体表现在:方法①原料不易买且价格高昂,产率低,不适合于工业生产;方法②原料价格低廉易得,使用了硫酸二甲酯对环境有影响,产生的“三废”多;方法③反应条件易于达到,但收率低;方法④反应时间长,易发生副反应导致收率较低;方法⑤原料易得,价格低廉,适合用于工业生产,但需要50bar的高压,具有一定的危险性。

发明内容

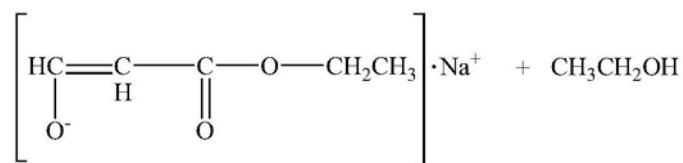
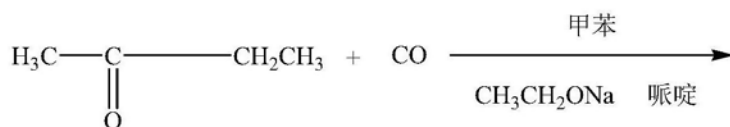
[0005] 为了克服以上制备方法技术上的不足,本发明提出了一种3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的合成方法,该方法使用哌啶作为催化剂,降低了现有技术中所必须的50bar高压,在中低压10-15bar范围内即可实现完全反应,从而降低了生产中的操作困难和危险。

[0006] 本发明的目的是这样实现的:该方法是在10-15bar的中压条件下,以哌啶为催化剂,乙酸乙酯与乙醇钠、一氧化碳反应生成甲酰乙酸乙酯钠盐,其再与二甲胺盐酸盐反应得到3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯;

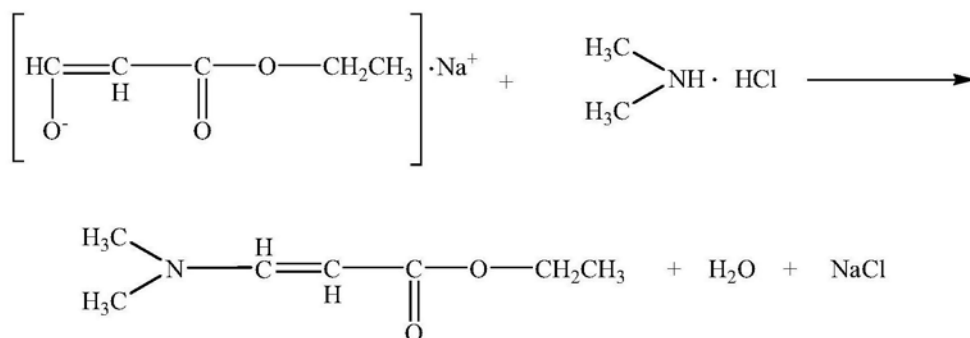
[0007] 本发明的方法所制备3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的结构式为:



[0009] 以反应方程式描述本发明的反应步骤如下:



[0010]



[0011] 本发明的3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法中使用哌啶作为催化剂,所述的哌啶用量为乙酸乙酯质量的0.1-1%。优选0.2-0.3%。

[0012] 本发明的优点和技术效果是:

[0013] 1、本发明的上述技术方案中,选用哌啶作为催化剂,降低了甲酰基乙酸乙酯的钠盐制备过程中的反应压力,使反应的操作压力由50bar降至10-15bar,减少操作风险,同时有效地阻止了乙酸乙酯自身的Claisen反应,使本步反应收率达到了95%以上。

[0014] 2、作为一个整体的工业技术方案,本发明的优选方案中还包括甲酰基乙酸乙酯钠盐与二甲胺盐酸盐水溶液反应,生成3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的胺化反应过程,分去水相,得到3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯粗品。

[0015] 进一步优选的技术方案中还包括产品精制的步骤:即20~100mbar、70~110℃条件下减压蒸馏精制3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯产品。

[0016] 3、本发明的3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备方法,在乙酸乙酯与乙醇钠、一氧化碳反应过程中使用哌啶作为催化剂,降低了现有技术中所必须的50bar高压,在中低压10-15bar范围内即可实现完全反应,从而降低了生产中的操作困难和危险。

具体实施方式

[0017] 下述非限制性实施例可以使本领域的普通技术人员更全面地理解本发明,但不以任何方式限制本发明。

[0018] 实施例1

[0019] 1)、甲酰基乙酸乙酯钠盐的制备

[0020] 将68g乙醇钠、160g甲苯、140g乙酸乙酯和0.3g哌啶加入压力釜内,开启搅拌,向反应釜中充入一氧化碳升压,并同时加热,控制反应釜温度升至65℃-70℃时,将反应釜中一氧化碳的压力升至12bar,反应4hrs,反应结束后,缓慢泄压至常压,将反应液降温至0℃,养

晶1hr,抽滤,用100ml无水乙醇搅拌洗涤三次,得到甲酰乙酸乙酯钠盐131.8g,收率为95.5%(相比乙醇钠计);

[0021] 2) 3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备

[0022] 将步骤1)得到的甲酰乙酸乙酯钠盐加入到280g浓度35%的二甲胺盐酸盐水溶液中,期间控制温度20-25℃,并在20-25℃下搅拌3hrs反应结束,静置30mins后分去下层的水相,上层有机相143g 3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯粗品;粗品在20~100mbar、70~110℃条件下减压蒸馏得到3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯产品130.5g,收率为91.2%(相比乙醇钠计),气相色谱检测含量为99.5%。

[0023] 实施例2

[0024] 1)、甲酰乙酸乙酯钠盐的制备

[0025] 将68g乙醇钠、160g甲苯、140g乙酸乙酯和1.3g哌啶加入压力釜内,开启搅拌,向反应釜中充入一氧化碳升压,并同时加热,并控制反应釜温度升至55℃-60℃时,并将反应釜中一氧化碳的压力升至10bar,反应4hrs。反应结束后,缓慢泄压至常压,将反应液降温至0℃,养晶1hr。抽滤,用乙醇搅拌洗涤三次,得到甲酰乙酸乙酯钠盐128.1g,收率为92.8%(相比乙醇钠计);

[0026] 2) 3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯的制备

[0027] 将步骤1)得到的甲酰乙酸乙酯钠盐加入到275g浓度35%的二甲胺盐酸盐水溶液中,期间控制温度20-25℃,并在20-25℃下搅拌3hrs反应结束,静置30mins后分去下层的水相,上层有机相140g 3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯粗品。粗品在20~100mbar、70~110℃条件下减压蒸馏得到3-N,N-二甲氨基丙烯酸乙酯产品127.9g,收率为89.4%(相比乙醇钠计),气相色谱检测含量为99.5%。

[0028] 实施例3(对比实施例)

[0029] 与实施例1中步骤1)相同,只是不使用哌啶作为催化剂,得到甲酰乙酸乙酯钠盐39.6g,收率为28.7%,气相检测生成大量的乙酰乙酸乙酯副产物。