

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07C 45/29 (2006.01)

C07C 47/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02156386.1

[45] 授权公告日 2006 年 11 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1286790C

[22] 申请日 1998.8.4 [21] 申请号 02156386.1

分案原申请号 98808059.1

[30] 优先权

[32] 1997.8.6 [33] US [31] 08/907048

[71] 专利权人 纽特拉斯威特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 I·普拉卡斯 D·J·阿格尔

A·R·卡特里兹凯

审查员 张 靖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 刘 冬

权利要求书 1 页 说明书 5 页

[54] 发明名称

由 3,3-二甲基丁醇的氧化制备 3,3-二甲基丁醛的方法

[57] 摘要

本发明提供一种用氧化性组分从 3,3-二甲基丁醇制备 3,3-二甲基丁醛的方法。该方法包括用 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基自由基和一种氧化剂在溶剂中对 3,3-二甲基丁醇进行处理,使之氧化生成 3,3-二甲基丁醛。本发明的方法提供了一种制备 3,3-二甲基丁醛的工业上切实可行的方法。

1. 一种制备 3, 3 - 二甲基丁醛的方法, 该方法包括如下步骤:
在 $-10^{\circ}\text{C} \sim 15^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 在溶剂中用 2, 2, 6, 6 - 四甲基 - 1 - 哌啶基氧基自由基和氧化剂对 3, 3 - 二甲基丁醇进行处理。
2. 权利要求 1 的方法, 其中所述氧化剂是次氯酸钠。
3. 权利要求 2 的方法, 其中所述次氯酸钠和 3, 3 - 二甲基丁醇以 0.5 : 1 ~ 10 : 1 的摩尔比进行反应。
4. 权利要求 3 的方法, 其中 2, 2, 6, 6 - 四甲基 - 1 - 哌啶基氧基自由基和 3, 3 - 二甲基丁醇以 0.5 : 100 ~ 2 : 100 的摩尔比进行反应。
5. 权利要求 1-4 之任一项的方法, 其中所述溶剂选自庚烷、甲苯、乙酸乙酯和二氯甲烷。
6. 权利要求 5 的方法, 其中将溴化钾加入到溶剂中。

由 3,3-二甲基丁醇的氧化 制备 3,3-二甲基丁醛的方法

本申请是 1998 年 8 月 4 号提交的, 申请号为 98808059.1 申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及由 3,3-二甲基丁醇的氧化制备 3,3-二甲基丁醛的方法。在第一个具体实施方案中, 使 3,3-二甲基丁醇与金属氧化物接触。在第二个具体实施方案中, 用 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基, 自由基和氧化剂对 3,3-二甲基丁醇进行处理。

背景技术

已知有几种方法可由 3,3-二甲基丁醇的氧化来制备 3,3-二甲基丁醛。

在 EP 0391652 和 EP 0374952 中, 3,3-二甲基丁醛是通过 3,3-二甲基丁醇在二氯甲烷溶液中用草酰氯、二甲基亚砷和三乙胺进行氧化而制备的。该方法是众所周知的 Swern 氧化法, 会产生极为恶臭的二甲基硫醚副产物。该方法用于工业规模时, 需要采取成本高而效果又甚微的措施来防止有害的二甲基硫醚的释放。这是一个主要的缺点。

Cheung, C. K 等人在有机化学杂志, 54 卷, 570 页 (1989) 中报导了类似的方法。该文献描述了通过将 3,3-二甲基丁醇、二甲基亚砷、三氟乙酸、吡啶和二环己基碳化二亚胺在苯中进行混合来制备 3,3-二甲基丁醛的方法。该方法的主要缺点是, 与 Swern 氧化法一样, 也会产生二甲基硫醚副产物。该方法的另一个缺点是, 分离产物时需要除去副产物二环己基脲, 并需要蒸馏以精制产物。

3,3-二甲基丁醇的氧化也可用氯铬酸吡啶鎓进行, 如 Wiberg, K. B. 等人在美国化学会志, 103 卷, 4473 页 (1981) 中所述的方法。该方法的缺点是要使用极毒的铬盐, 必须从产物中完全除去。此外, 采用这种方法时, 需要昂贵的处理反应中产生的含铬废物流的费用。

也可以使用催化量的 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 与三苯基膦和 2-溴苯一起, 在 N,N-二甲基甲酰胺和水中的溶液来氧化 3,3-二甲基丁醇, 参见

Einhorn, J.,等人的文章: Journal of Organic Chemistry (有机化学杂志), 61 卷, 2918 页 (1996)。但是, 该方法需要用昂贵催化剂。

用氧化铜(II)或 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶基氧基, 自由基把醇氧化成醛的一般方法是已知的。

用氧化铜(II)进行的醇类的气相氧化法可参见 Sheikh, M. Y.,等人的文章, Tetrahedron Letters, 1972, 第 257 页。尽管叙述了许多伯醇氧化成相应的醛的方法, 但是这些醇中没有一种具有 3, 3-二甲基丁醇所具有的支化碳原子骨架。也没有提出该方法适用于这类化合物的氧化。

由 4-甲氧基-2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶基氧基, 自由基催化的、用次氯酸盐溶液进行的伯醇和苄基醇的氧化反应可参见 Anelli, P. L. 等人, 有机化学杂志, 52 卷, 2559 页(1987)和 Anelli, P. L.等人的 Organic Synthesis (有机合成) 69 卷, 212 页(1990)。这些文献也提到使用 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶基氧基, 自由基, 但没有提出这些氧化剂中有哪一种适用于 3, 3-二甲基丁醇的氧化。

由 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶基氧基, 自由基催化的、用 N-氯琥珀酰亚胺进行的醇的氧化反应可参见 Einhorn, J.等人的文章, 有机化学杂志, 61 卷, 7452 页(1996)。没有任何关于该方法适用于 3, 3-二甲基丁醇氧化的建议。

3, 3-二甲基丁醛是一种可用于制备美国专利 5,480,668 和 5,510,508 中公开的增甜剂 N-[N-(3, 3-二甲基丁基)-L- α -天冬氨酰基]-L-苯丙氨酸的中间体。因此, 非常需要有一种既经济又专门的制备该中间体的方法。

发明概述

本发明涉及一种采用下面更具体描述的氧化组分从 3, 3-二甲基丁醇制备 3, 3-二甲基丁醛的方法。在一个具体实施方案中, 通过使 3, 3-二甲基丁醇与氧化性的金属氧化物化合接触在气相中使其氧化成 3, 3-二甲基丁醛。在另一个具体实施方案中, 通过用 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶基氧基, 自由基和氧化剂在溶剂中对 3, 3-二甲基丁醇进行处理来制备 3, 3-二甲基丁醛。本发明的方法提供了制备 3, 3-二甲基丁醛的工业上切实可行的手段。

发明详述

在本发明的第一个具体实施方案中，通过使惰性载气中的气化的起始原料通过氧化性金属氧化物来使 3,3-二甲基丁醇氧化成 3,3-二甲基丁醛。载气和起始原料的混合物典型地通过一个装填了氧化性金属氧化物的柱子。流量、反应温度、停留时间、柱的长度和直径、起始原料的浓度以及装填原料的柱子是互相依赖的，很容易由本技术中的普通技术人员来确定，无需进行过多的实验。

通常将反应温度设定在既能确保氧化，又能基本上防止过度氧化的温度。本方法适合的反应温度典型地为约 250℃ ~ 约 350℃。优选地，该反应在约 300℃ 进行。

通常使用载气以利于输送 3,3-二甲基丁醇通过氧化性金属氧化物。可以认为，通过设定流量结合选择反应温度，使之既不会导致过度氧化，又能达到使醇最大限度地氧化成醛，并使生成的酸最少，就可能使收率得到优化。适用于该反应的载气包括氮、氩、氦、氖和氙等。优选的载气是氮和氩，最优选的载气是氮。优选地，载气中氧的含量要小到能避免发生过度氧化。该反应要在某一温度进行一段足以生成所需 3,3-二甲基丁醛的时间。合适的反应时间取决于各种条件，通常为约 2 分钟至约 8 小时。优选的反应时间是约 2 分钟至约 3 小时，最优选约 2 分钟至约 30 分钟。

任何氧化性金属氧化物化合物都适用于该反应。这类化合物包括氧化铜(II)、五氧化二钒、二氧化锰、氧化镍(IV)、三氧化二铬和二氧化钨。优选的金属氧化物是氧化铜(II)和二氧化锰。最优选的金属氧化物是氧化铜(II)。反应后可将用过的金属氧化物暴露于高温，如 500℃ 的氧气中使之再生。

从该反应中分离产物是特别简单和有效的。只需要通过冷却使气相中形成的氧化产物从载气中冷凝出来就可得到高纯度的液体产物。

在本发明的第二个具体实施方案中，用 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基，自由基（可从 Milwaukee, WI 的 Aldrich 化学公司得到，商品名为 TEMPO）和氧化剂在溶剂中对起始原料进行处理，使 3,3-二甲基丁醇氧化成 3,3-二甲基丁醛。TEMPO 与 3,3-二甲基丁醇的摩尔比通常为约 0.5 : 100 ~ 约 2 : 100，优选约 0.75 : 100 ~ 约 1 : 100。

适用的氧化剂包括次氯酸钠、次氯酸钙、次氯酸钾、次氯酸锂、过氧化氢和过乙酸。最优选的氧化剂是次氯酸钠。优选地，氧化剂与 3,

3-二甲基丁醇的摩尔比为约 0.5 : 1 ~ 约 10 : 1, 最优选为约 1 : 1 ~ 约 2 : 1。

该反应在足以生成 3, 3-二甲基丁醛的温度下反应一段时间。对该具体实施方案而言, 合适的反应温度典型地为约 -10℃ ~ 约 15℃, 优选约 -5℃ ~ 约 15℃, 最优选 5℃ ~ 15℃。反应时间根据所用设备的精确构造可以在很大范围内改变。

适用于本发明这一具体实施方案的溶剂包括能溶解各反应物, 并且不易被反应中所用试剂氧化的所有溶剂。这类溶剂包括庚烷、甲苯、乙酸乙酯、二氯甲烷和水。优选的溶剂是二氯甲烷、甲苯和庚烷, 最优选的溶剂是二氯甲烷。氧化剂典型地以水溶液的形式加入到起始原料和 TEMPO 在溶剂中的溶液中。反应混合物中加入约 0.1 当量的溴化钾可以缩短反应时间。不受理论的束缚, 可以认为由于形成了更强的氧化剂 HOBr 的结果, 所以 KBr 可以提高反应速度。

由本发明的氧化法生产的 3, 3-二甲基丁醛可用作制备甜味剂 N - [N - (3, 3-二甲基丁基) - L - α - 天冬氨酸基 - L - 苯丙氨酸的中间体。

下面的实施例只用作对本发明某些优选具体实施方案的解释, 而绝不隐含对本发明的任何限制。

实施例 1

用氧化铜 (II) 进行的 3, 3-二甲基丁醇的氧化

使 3, 3-二甲基丁醇的蒸气与 30ml/分钟的氮气流一起通过置于气相色谱仪中的装填有氧化铜丝旋管 (可从 Milwaukee, WI 的 Aldrich 化学公司得到)、两端用玻璃毛塞住的不锈钢柱 (6 英寸 × 1/4 英寸)。注射器和检测器的温度设定在 200℃。当柱温设定在 250℃ 时, 得到的是 70% 3, 3-二甲基丁醛和 30% 原料醇的混合物, 以及其量可以忽略的酸。当柱温为 300℃ 时, 醇几乎完全被氧化, 但是与 3, 3-二甲基丁醛一起形成了大约 30% 的酸。3, 3-二甲基丁醛的生成由毛细管气相色谱 (GC) 分析确认。

实施例 2

由 TEMPO 催化、用次氯酸钠进行的 3, 3-二甲基丁醇的氧化

往含有 3, 3-二甲基-1-丁醇 (51.09g, 0.5mol)、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶-1-氧基 (TEMPO, 0.78g, 5mmol) 和二氯甲烷 (150ml)

的混合物中加入溴化钾 (5.95g, 0.05mol) 的水 (25ml) 溶液。将该混合物冷却到 $-5^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$, 然后用 15 - 25 分钟的时间往其中加入次氯酸钠水溶液 (550ml, 1M, 0.55mol), 同时维持 pH 在 9.5, 温度在 $5^{\circ} \sim 15^{\circ}\text{C}$ 之间。再将反应混合物搅拌 15 分钟。分离出有机层, 水相用含有碘化钾 (1.6g, 0.01mol) 的二氯甲烷 (100ml) 萃取, 以除去 TEMPO。合并的有机层先用 10% 盐酸 (100ml) 洗涤, 再用 10% 硫代硫酸钠水溶液 (50ml) 和水 (50ml) 洗涤。该有机层用无水硫酸镁干燥, 经过滤及常压蒸馏后得到 40g (80%) 3, 3 - 二甲基丁醛无色油状物。有利的是, 在这些条件下未发现该位阻醇, 即 3, 3 - 二甲基丁醇重排成频哪醇。

对于精通本技术的人员来说, 本发明的其它变异和修改将是显而易见的。除了权利要求书中提出的以外, 本发明不受限制。