



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106458820 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580023802.7

简·斯彻特兹 布鲁诺·洛尔

(22)申请日 2015.05.07

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理  
有限责任公司 11258

(30)优先权数据

14167752.6 2014.05.09 EP

14198910.3 2014.12.18 EP

代理人 肖善强

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.11.07

(51)Int.Cl.

*C07C 46/08*(2006.01)

*C07C 50/02*(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/060063 2015.05.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/169898 EN 2015.11.12

(71)申请人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司  
地址 荷兰海尔伦

(72)发明人 贝蒂娜·乌斯腾伯格

沃纳·波拉思 托马斯·内切尔

权利要求书1页 说明书3页

(54)发明名称

用于生产2,6-二甲基苯醌的方法

(57)摘要

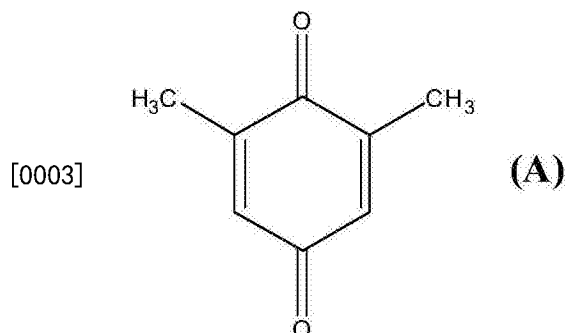
本发明涉及用于生产2,6-二甲基苯醌(2,6-DMQ)的改进方法,其通过在铜盐的存在下用氧化2,6-二甲基苯酚进行。

1. 一种用于生产2,6-二甲基苯醌的方法,其中在基于2,6-二甲基苯酚的mol的至少0.4mol-eq的至少一种铜盐存在下通过O<sub>2</sub>氧化2,6-二甲基苯酚。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述至少一种铜盐是Cu (I) 和/或Cu (II) 盐。
3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述至少一种铜盐是Cu (II) 盐。
4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述铜盐是CuCl<sub>2</sub>。
5. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述至少一种铜盐的使用量为0.4-2mol-eq。
6. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述方法在50°C-95°C,优选60°C-85°C,更优选70-85°C,最优选70-80°C的温度下进行。
7. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述方法在惰性溶剂(或溶剂混合物)中进行。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述溶剂(或溶剂混合物)选自由碳酸亚烷基酯和二醇醚组成的组。
9. 根据前述权利要求任一项所述的方法,其中所述方法用含有O<sub>2</sub>气体的气体进行。
10. 根据权利要求7所述的方法,其中所述气体为空气。
11. 根据前述权利要求1-8任一项所述的方法,其中所述方法用纯O<sub>2</sub>进行。
12. 根据前述权利要求1-8任一项所述的方法,其中纯O<sub>2</sub>气体或含有O<sub>2</sub>的气体被直接引入液体反应混合物中。

## 用于生产2,6-二甲基苯醌的方法

[0001] 本发明涉及用于生产2,6-二甲基苯醌(2,6-DMQ)的改进方法。

[0002] 2,6-二甲基苯醌(2,6-DMQ)为式(A)的化合物,



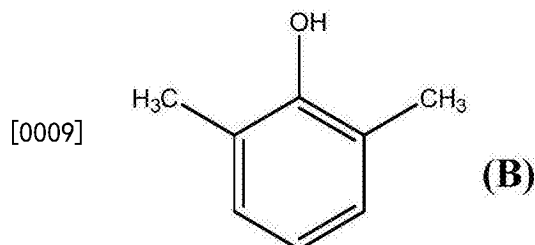
[0004] 其在有机合成中是重要并被广泛使用的化合物。2,6-DMQ用于例如维生素E的合成。

[0005] 现有技术已知多种用于生产2,6-DMQ的方法。但是其中的很多方法确实存在2,6-DMQ的产率和选择性的问题。特别是存在反应(即形成二聚体)期间形成副产物这一问题。

[0006] 在JP 2006-249036中,公开了生产2,3,5-三甲基氢醌的方法。作为该方法的反应步骤,在Cu(I)或Cu(II)化合物的存在下,用O<sub>2</sub>氧化2,6-二甲基苯酚。Cu化合物的量为0.01至0.02摩尔当量(mol-eq)之间。这一方法仍产生大量的副产物。

[0007] 因此,本发明的目的是找到一种生产2,6-DMQ的方法,其中实现了优异的产率和选择性。

[0008] 令人惊奇的是,发现作为化合物(B)的2,6-二甲基苯酚(2,6-DMP)



[0010] 可以在大量铜盐(作为催化剂)的存在下以更好的选择性被O<sub>2</sub>氧化。

[0011] 令人惊讶的是,催化剂的量的增加对选择性具有积极的影响。

[0012] 因此,本发明涉及用于生产2,6-二甲基苯醌的方法(I),其中在至少0.4mol-eq(基于2,6-二甲基苯酚的mol)的至少一种铜盐的存在下通过O<sub>2</sub>氧化2,6-二甲基苯酚。

[0013] 至少一种铜盐的增加的量(与日本专利申请2006-249036相比)产生了具有2,6-二甲基苯醌的优异产率和选择性的方法。这意味着副产物(形成的二聚体)的量出乎意料地显著降低。

[0014] 铜盐优选为至少一种Cu(I)盐和/或至少一种Cu(II)盐,更优选为至少一种Cu(II)盐。最优选的是CuCl<sub>2</sub>(该盐通常具有结晶水=CuCl<sub>2</sub>×2H<sub>2</sub>O,因此术语CuCl<sub>2</sub>也涵盖这一形式)。

[0015] 因此,本发明还涉及方法(II),其是其中所述至少一种铜盐是Cu(I)盐和/或Cu

(II) 盐的方法 (I)。

[0016] 因此,本发明还涉及方法 (II'),其是其中所述至少一种铜盐是Cu (II) 盐的方法 (I)。

[0017] 因此,本发明还涉及方法 (II''),其是其中所述铜盐是CuCl<sub>2</sub>的方法 (I)。

[0018] 所述至少一种铜盐 (优选Cu (II) 盐,更优选CuCl<sub>2</sub>) 的使用量为基于2,6-二甲基苯酚的mol的至少0.4mol-eq。

[0019] 优选其中使用0.4-2mol-eq更优选达到1.8mol-eq的至少一种铜盐的方法。

[0020] 因此,本发明还涉及方法 (III),其是其中所述至少一种铜盐的使用量为基于2,6-二甲基苯酚的mol至少0.4mol-eq的方法 (I)、(II)、(II') 或 (II'')。

[0021] 因此本发明还涉及方法 (III'),其是其中至少一种铜盐的使用量为基于2,6-二甲基苯酚的mol的0.4-2mol-%的方法 (I)、(II)、(II') 或 (II'')。

[0022] 因此,本发明还涉及方法 (III''),其是其中至少一种盐化合物的使用量为基于2,6-二甲基苯酚的mol的使0.4-1.8mol-eq的方法 (I)、(II)、(II') 或 (II'')。

[0023] 所述铜盐 (催化剂) 可重复使用。

[0024] 根据本发明的方法通常在50°C-95°C,优选60°C-85°C,更优选70-85°C,最优选70-80°C温度下进行。

[0025] 因此,本发明还涉及方法 (IV),其是其中该方法在50°C-95°C温度下进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III') 或 (III'')。

[0026] 因此,本发明还涉及方法 (IV'),其是其中该方法在60°C-85°C温度下进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III') 或 (III'')。

[0027] 因此,本发明还涉及方法 (IV''),其是其中该方法在70-85°C温度下进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III') 或 (III'')。

[0028] 因此,本发明还涉及方法 (IV'''),其是其中该方法在70-80°C温度下进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III') 或 (III'')。

[0029] 根据本发明的方法通常在惰性溶剂 (或溶剂混合物) 中进行,该溶剂可以是非极性或极性的。该溶剂 (或溶剂混合物) 在根据本发明的方法的反应条件 (温度、压力) 下必须是液体。合适的溶剂是碳酸亚烷基酯和二醇醚。

[0030] 优选的溶剂是碳酸乙烯酯和甲基二乙二醇醚 (methyl diethylene glycol) (MDG)。

[0031] 因此本发明还涉及方法 (V),其是其中该方法在惰性溶剂 (或溶剂混合物) 中进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III')、(III'')、(IV)、(IV')、(IV'') 或 (IV''')。

[0032] 因此,本发明还涉及方法 (V'),其是其中该方法在至少一种溶剂中进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III')、(III'')、(IV)、(IV')、(IV'') 或 (IV'''),所述溶剂选自碳酸亚烷基酯和二醇醚。

[0033] 因此,本发明还涉及方法 (V''),其是其中该方法在至少一种溶剂中进行的方法 (I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III')、(III'')、(IV)、(IV')、(IV'') 或 (IV'''),所述溶剂选自碳酸乙烯酯和甲基二乙二醇醚 (MDG)。

[0034] 根据本发明的氧化方法可以用纯O<sub>2</sub>气体以及含有O<sub>2</sub>气体的气体混合物 (例如空气) 进行。优选纯O<sub>2</sub>气体。

[0035] 因此,本发明还涉及方法(VI),其是其中该方法用含有 $O_2$ 气体的气体混合物进行的方法(I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III')、(III'')、(IV)、(IV')、(IV'')、(IV''')、(V)、(V')或(V'')。

[0036] 因此,本发明还涉及方法(VI'),其是其中所述气体为空气的方法(VI)。

[0037] 因此,本发明还涉及方法(VI''),其是其中该方法用纯 $O_2$ 进行的方法(I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III')、(III'')、(IV)、(IV')、(IV'')、(V)、(V')或(V'')。

[0038] 在一个优选实施方式中, $O_2$ 或空气被直接引入液体反应混合物中。

[0039] 氧的流速可以不同。流速取决于反应装置的尺寸。

[0040] 因此,本发明还涉及方法(VII),其是其中含 $O_2$ 气体被直接引入液体反应混合物中的方法(I)、(II)、(II')、(II'')、(III)、(III')、(III'')、(IV)、(IV')、(IV'')、(IV''')、(V)、(V')、(V'')、(VI)、(VI')或(VI'')。

[0041] 如此得到的2,6-DMQ可以使用公知的方法分离,或者其可以不经分离的用于进一步反应。

[0042] 2,6-DMQ可用作有机合成中的起始物料。例如,2,6-DMQ可用于形成2,3,5-三甲基氢醌(TM HQ),然后使其与(全消旋)-异植醇反应,得到(全消旋)- $\alpha$ -生育酚。

[0043] 以下实施例用于说明本发明。温度以摄氏度给出。

## 实施例

### [0044] 实施例1

[0045] 将8.4ml 甲基二乙二醇醚(MDG)中的4.10g  $CuCl_2 \times 2H_2O$ 溶液加入烧瓶中。将溶液加热至 $75^\circ C$ ,并将 $O_2$ 引入(30ml/min)溶液中,并搅拌溶液。

[0046] 将8.4ml MDG中的2.49g (20mmol) 2,6-DMP溶液缓慢加入到催化剂溶液中。DMP的添加时间为约3小时。

[0047]  $CuCl_2 \times 2H_2O$ 的量为1.2mol-eq(相对于起始物料)。

[0048] 加入2,6-DMP后,将反应混合物再搅拌1小时。

[0049] 然后分离所得产物(2,6-DMQ)。

[0050] 产率为81%,转化率为 $>99.9\%$ ,选择性为81%

### [0051] 实施例2

[0052] 重复实施例1中所述的工序,只是将 $O_2$ 流增加至60ml/min。

[0053] 产率为84%,转化率为 $>99.9\%$ ,选择性为84%。

### [0054] 实施例3(比较例)

[0055] 重复实施例1中所述的工序,只是将 $CuCl_2 \times 2H_2O$ 量减小至0.68g,即0.2mol-eq。

[0056] 产率为49%,转化率为 $>99.9\%$ ,选择性为49%。

[0057] 可以看出,少量的 $CuCl_2 \times 2H_2O$ 导致较低的选择性。