

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237430**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **429254**

(22) Data zgłoszenia: **13.03.2019**

(51) Int. Cl.

C07C 211/63 (2006.01)

C07C 209/20 (2006.01)

C07C 237/06 (2006.01)

(54) **Octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe
i sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
21.09.2020 BUP 20/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
19.04.2021 WUP 08/21

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

ŁUKASZ LAMCH, Wrocław, PL

KAZIMIERA A. WILK, Wilczyce, PL

(74) Pełnomocnik:

recz. pat. Anna Meissner

PL 237430 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe i sposób ich wytwarzania. Octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe według wynalazku potencjalnie wykazują szereg interesujących własności użytkowych, z których najistotniejsza jest aktywność powierzchniowa na granicach międzyfazowych, zdolność do modyfikowania (zwiększania) lepkości roztworów wodnych oraz dyspergowania mydeł wapniowych, a także pH-czułość. Z tego względu mogą być wykorzystane jako składniki aktywne środków piorących, myjących, zwilżających, zwłaszcza przeznaczonych do kontaktu ze skórą, a także modyfikatory lepkości i czynniki utrudniające powstawanie osadów soli wapniowych wyższych kwasów tłuszczowych w różnego rodzaju formułacjach chemii gospodarczej, kosmetycznej i farmaceutycznej. Z uwagi na pH-responsywność (możliwość zmiany właściwości pod wpływem przejścia z formy kationowej w anionową lub na odwrót przy określonych wartościach pH) mogą stanowić składniki tzw. inteligentnych nośników substancji biologicznie aktywnych.

Octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe są nowymi związkami, należącymi do grupy surfaktantów amfoterycznych, zawierających ugrupowania hydrofitowe stanowiące jon obojnaczy, które mogą znaleźć zastosowanie w produktach chemii gospodarczej oraz formułacjach kosmetycznych i farmaceutycznych.

Z opisu patentowego nr US7425527 znane są octany [(3-alkanoiloacetylamino)propylo] dimetyloamoniowe, zawierające amfoteryczne ugrupowanie hydrofilowe w postaci wewnętrznej soli betainowej. Czwartorzędowanie *N*-acetylo-*N*-[3-(dimetyloamino)propylo] alkiloamidów chlorooctanem sodu w celu otrzymania octanów [(3-alkanoiloacetylamino)propylo] dimetyloamoniowych prowadzono poprzez ogrzewanie mieszaniny w acetonitrylu pod chłodnicą zwrotną przez 24 h. Według opisu patentowego związku te mogą znaleźć potencjalne zastosowania m.in. jako promotory wybielaczy na bazie tlenu w kompozycjach środków chemii gospodarczej.

Znane są z publikacji J. Colloid. Interface. Sci., 2016, 465, 174–182 (G. Para i inni, „Hydrolysis driven surface activity of esterquat surfactants”) surfaktanty: bromek dodecyloksykarbonylometylo-*N,N,N*-trimetyloamoniowy oraz bromek dodecyloksykarbonylo-1-etylo-*N,N,N*-trimetyloamoniowy, otrzymywane w trój etapowym procesie, obejmującym syntezę estru dodekanolu (odpowiednio: chlorooctanu lub 2-bromopropionianu), ich reakcję z dimetyloaminą w środowisku eteru dietylowego, a następnie czwartorzędowanie bromkiem metylu.

Znany jest z publikacji ACS Synth. Biol., 2012, 1, 403–407 (M. Wang i inni, „A Combinatorial Library of Unsaturated Lipidoids for Efficient Intracellular Gene Delivery”) szereg pochodnych *N*-oktadecylopropanamidów, w tym zawierających aminowy atom azotu w pozycji β w stosunku do ugrupowania karbonylowego oraz II-rzędowe ugrupowanie amidowe. Są one otrzymywane w wyniku kondensacji Michaela *N*-oktadecyloakrylamidu i odpowiednich amin.

Opisana w publikacji J. Surfactant. Detergent., 2012, 15, 657 (D. Fen i inni, „Synthesis and Surface Activities of Amidobetaine Surfactants with Ultra-long Unsaturated Hydrophobic Chains”) metoda otrzymywania surfaktantów typu amidobetain (z ugrupowaniem amidowym II-rzędowym w łączniku) polega na czwartorzędowaniu *N*-[3-(dimetyloamino)propylo]-*N*-alkiloamidów chlorooctanem sodu (4 : 5, mol : mol) w mieszaninie etanol : woda (5 : 1, v : v). Reakcję prowadzi się w temperaturze 79°C przez 12 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany produkt oczyszcza się poprzez odparowanie rozpuszczalników i chromatografię kolumnową z zastosowaniem żelu krzemionkowego jako fazy stacjonarnej i bezwodnego etanolu jako eluenta.

Nie są znane z literatury przedmiotu: octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe o wzorze ogólnym 1, będące przedmiotem wynalazku.

Istotą wynalazku są octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe o wzorze ogólnym 1, w których R oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający od 8 do 20 atomów węgla, korzystnie od 10 do 16 atomów węgla, a także sposób ich wytwarzania.

Istotą wynalazku jest również sposób wytwarzania octanów [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony łańcuch węglowodorowy zawierający 8–20 atomów węgla, polega na dwuetapowym procesie, w którym pierwszym etapem syntezy jest wytworzenie 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidów w wyniku reakcji 3-dimetyloaminopropionianu metylu lub etylu z *N*-metylo-*N*-alkiloaminą. Reakcję prowadzi się w temperaturze około 135–140°C przez 18–36 godzin, korzystnie co najmniej 24 godziny, przedmuchując mieszaninę ciągłym strumieniem suchego azotu. Przebieg reakcji kontroluje

się przy wykorzystaniu chromatografii cienkowarstwowej (eluent: mieszanina metanol : octan etylu (1 : 1, v : v); faza stacjonarna: żel krzemionkowy) i prowadzi aż do zaniku obecności *N*-metylo-*N*-alkiloaminy w mieszaninie reakcyjnej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę chłodzi się, rozpuszcza w metanolu, filtruje i odparowuje do stałej masy pod zmniejszonym ciśnieniem. W drugim etapie 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidy i chlorooctan sodu (1,25-krotny nadmiar w stosunku do *N*-[3-(dimetyloamino)propylo]-*N*-metyloalkiloamidu) wprowadza się do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, dodaje niskocząsteczkowy alkohol lub jego mieszaninę z wodą i prowadzi reakcję w temperaturze 75–120°C, korzystnie 85–110°C, przez 6–72 godziny, korzystnie 36–54 godzin. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę poreakcyjną sączy się w celu usunięcia wytrąconego produktu ubocznego (chlorku sodu) i nadmiaru nieprzereagowanego chlorooctanu sodu, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem przy użyciu wyparki obrotowej. Otrzymany produkt rozpuszcza się w bezwodnym etanolu, ponownie sączy i odparowuje na wyparce obrotowej do uzyskania stałej masy. Otrzymany produkt surowy oczyszcza się na drodze krystalizacji z mieszaniny rozpuszczalników organicznych, korzystnie bezwodnego etanolu i octanu etylu, metanolu i octanu etylu lub metanolu i acetonitrylu, w temperaturze poniżej 5°C, korzystnie około –20°C.

Zasadniczą zaletą sposobu według wynalazku jest wytwarzanie prostą metodą, z użyciem powszechnie dostępnych surowców, związków o aktywności powierzchniowej i szerokiej gamie potencjalnych zastosowań dzięki obecności pH-czułego ugrupowania hydrofitowego oraz dobrej zdolności do dyspergowania mydeł wapniowych.

Przedmiot wynalazku objaśniony jest na przykładzie otrzymywania octanu [3-(tetradecylometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowego, octanu [3-(oktylometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowego i octanu [3-(ikozylometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowego oraz na schematach reakcji, z których schemat reakcji 1 uwidacznia reakcję powstawania 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidów, a schemat reakcji 2 otrzymywanie octanu [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowego.

Przykład 1

W pierwszym etapie w celu otrzymania 3-(dimetyloamino)-*N*-tetradecylo-*N*-metylopropanamidu do kolby kulistej dwuszyjnej wprowadza się 11,37 g (0,05 mola) *N*-metylo-*N*-tetradecyloaminy oraz 3-dimetyloaminopropionianu metylu 9,84 g (0,075 mola), a następnie ogrzewa się mieszaninę przez 30 godzin w temperaturze około 135–140°C, przedmuchując zawartość kolby strumieniem suchego azotu. Reakcję prowadzi się do zaniku obecności *N*-metylo-*N*-tetradecyloaminy w mieszaninie reakcyjnej (kontrola za pomocą chromatografii cienkowarstwowej; eluent: mieszanina metanol : octan etylu (1 : 1, v : v); faza stacjonarna: żel krzemionkowy). Następnie mieszaninę poreakcyjną rozpuszcza się w metanolu, filtruje w celu usunięcia substancji nierozpuszczalnych w metanolu i odparowuje do stałej masy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3-(dimetyloamino)-*N*-tetradecylo-*N*-metylopropanamid z wydajnością 95,5% (15,59 g).

W drugim etapie w celu otrzymania octanu [3-(tetradecylometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowego do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, wprowadza się 13,06 g (0,04 mola) 3-(dimetyloamino)-*N*-tetradecylo-*N*-metylopropanamidu, 5,82 g (0,05 mola) chlorooctanu sodu i 200 cm³ metanolu. Następnie naczynie zamyka się szczelnie i ogrzewa przez 48 godzin w temperaturze 75°C na łaźni olejowej. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną filtruje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem przy użyciu wyparki obrotowej. Uzyskany produkt surowy dysperguje się w 100 cm³ bezwodnego etanolu, ponownie sączy, a otrzymany roztwór odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości metanolu (około 15 cm³), dodaje octan etylu aż do pojawienia się trwałego zmętnienia (około 250 cm), a następnie pozostawia do krystalizacji w zamrażarce (temperatura –20°C) na co najmniej 24 godziny. Uzyskany produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym octanem etylu i pozostawia do wysuszenia w eksykatorze nad P₂O₅. Otrzymuje się 11,41 g (74,2% mas) produktu w postaci białego ciała stałego.

Napięcia powierzchniowe dla 0,1 i 0,01% wag. roztworu w wodzie destylowanej w temperaturze 295 K wynoszą, odpowiednio, 30,28 i 36,15 mN/m.

Widmo ¹H NMR octanu [3-(tetradecylometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowego (roztwór w CDCl₃), δ [ppm] (wartość przesunięcia chemicznego względem standardu tetrametylosilanu): 0,89–0,92 [t, 3H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃]; 1,25–1,36 [m, 22H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃]; 1,51–1,53 [m, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃]; 2,56–2,66 [m, 5H, -CH₂CH₂CON(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃]; 2,98–3,00 [t, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₁CH₃]; 3,31–3,48 [m, 9H, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₂]; 3,90–3,95 [s, 2H; -N⁺CH₂COO⁻].

Przykład 2

W pierwszym etapie w celu otrzymania 3-(dimetyloamino)-*N*-oktylo-*N*-metylopropanamidu do kolby kulistej dwuszyjnej wprowadza się 7,16 g (0,05 mola) *N*-metylo-*N*-oktyloaminy oraz 3-dimetyloaminopropionianu metylu 9,84 g (0,075 mola), a następnie ogrzewa się mieszaninę przez 18 godzin w temperaturze około 135–140°C, przedmuchując zawartość kolby strumieniem suchego azotu. Produkt izoluje się jak w przykładzie 1. Otrzymuje się 3-(dimetyloamino)-*N*-oktylo-*N*-metylopropanamid z wydajnością 91,1% (11,04 g).

W drugim etapie w celu otrzymania octanu [3-(oktylometyloamino)-3-oksopropyl] dimetyloamoniowego do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, wprowadza się 9,70 g (0,04 mola) 3-(dimetyloamino)-*N*-oktylo-*N*-metylopropanamidu, 5,82 g (0,05 mola) chlorooctanu sodu i 150 cm³ mieszaniny etanol – woda (5 : 1, v : v). Następnie naczynie zamyka się szczelnie i ogrzewa przez 6 godzin w temperaturze 120°C na łaźni olejowej. Dalej postępuje się jak w przykładzie 1. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości etanolu (około 25 cm³), dodaje octan etylu aż do pojawienia się trwałego zmętnienia (około 300 cm³), a następnie pozostawia do krystalizacji w zamrażarce (temperatura –20°C) na co najmniej 24 godziny. Uzyskany produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym octanem etylu i pozostawia do wysuszenia w eksykatorze nad P₂O₅. Otrzymuje się 8,22 g (68,4% mas) produktu w postaci białego ciała stałego.

Napięcia powierzchniowe dla 0,1 i 0,01% wag. roztworu w wodzie destylowanej w temperaturze 295 K wynoszą, odpowiednio, 26,32 i 45,57 mN/m.

Widmo ¹H NMR octanu [3-(oktylometyloamino)-3-oksopropyl] dimetyloamoniowego (roztwór w CDCl₃), δ [ppm] (wartość przesunięcia chemicznego względem standardu tetrametylosilanu): 0,88–0,91 [t, 3H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃]; 1,24–1,35 [m, 10H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃]; 1,50–1,54 [m, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃]; 2,56–2,66 [m, 5H, -CH₂CH₂CON(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃]; 2,97–3,01 [t, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₅CH₃]; 3,30–3,47 [m, 9H, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₂-]; 3,91–3,98 [s, 2H; -N⁺CH₂COO⁻].

Przykład 3

W pierwszym etapie w celu otrzymania 3-(dimetyloamino)-*N*-ikozylo-*N*-metylopropanamidu do kolby kulistej dwuszyjnej wprowadza się 15,58 g (0,05 mola) *N*-metylo-*N*-ikozyloaminy oraz 3-dimetyloaminopropionianu metylu 9,84 g (0,075 mola), a następnie ogrzewa się mieszaninę przez 36 godzin w temperaturze około 135–140°C, przedmuchując zawartość kolby strumieniem suchego azotu. Produkt izoluje się jak w przykładzie 1. Otrzymuje się 3-(dimetyloamino)-*N*-ikozylo-*N*-metylopropanamid z wydajnością 89,3% (18,29 g).

W drugim etapie w celu otrzymania octanu [3-(ikozylometyloamino)-3-oksopropyl] dimetyloamoniowego do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, wprowadza się 16,39 g (0,04 mola) 3-(dimetyloamino)-*N*-ikozylo-*N*-metylopropanamidu, 5,82 g (0,05 mola) chlorooctanu sodu i 250 cm³ etanolu (5 : 1, v : v). Następnie naczynie zamyka się szczelnie i ogrzewa przez 72 godziny w temperaturze 105°C na łaźni olejowej. Dalej postępuje się jak w przykładzie 1. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości metanolu (około 20 cm³), dodaje acetonitryl aż do pojawienia się trwałego zmętnienia (około 175 cm³), a następnie pozostawia do krystalizacji w lodówce (temperatura 2–4°C) na co najmniej 24 godziny. Uzyskany produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym acetonitrylem i pozostawia do wysuszenia w eksykatorze nad P₂O₅. Otrzymuje się 14,67 g (78,4% mas) produktu w postaci białego ciała stałego.

Napięcia powierzchniowe dla 0,01% wag. roztworu w wodzie destylowanej w temperaturze 295 K wynosi 26,07 mN/m.

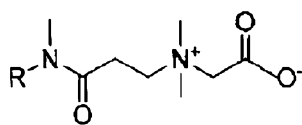
Widmo ¹H NMR octanu [3-(ikozylometyloamino)-3-oksopropyl] dimetyloamoniowego (roztwór w CDCl₃), δ [ppm] (wartość przesunięcia chemicznego względem standardu tetrametylosilanu): 0,89–0,93 [t, 3H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 1,22–1,36 [m, 34H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 1,52–1,54 [m, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 2,55–2,63 [m, 5H, -CH₂CH₂CON(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 2,99–3,03 [t, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 3,33–3,45 [m, 9H, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₂-]; 3,92–3,97 [s, 2H; -N⁺CH₂COO⁻].

Zastrzeżenia patentowe

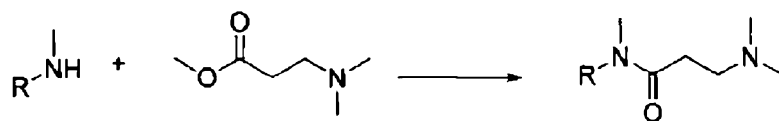
1. Octany [3-(alkylometyloamino)-3-oksopropyl] dimetyloamoniowe, o wzorze ogólnym 1, w których R oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony, korzystnie nasycony łańcuch węglowodorowy zawierający od 8 do 20 atomów węgla, korzystnie od 10 do 16 atomów węgla.

2. Sposób wytwarzania octanów [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony, korzystnie nasycony łańcuch węglowodorowy zawierający od 8 do 20 atomów węgla, korzystnie od 10 do 16 atomów węgla, **znamienny tym**, że w pierwszym etapie w wyniku reakcji 3-dimetyloaminopropionianu metylu lub etylu z *N*-metylo-*N*-alkiloaminą, otrzymuje się 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamid. W drugim etapie prowadzi się kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu chlorooctanem sodu w środowisku niskocząsteczkowego alkoholu i otrzymuje octan [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowy. Otrzymany surowy produkt oczyszcza się poprzez krystalizację.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że pierwszy etap reakcji prowadzi się w podwyższonej temperaturze, korzystnie około 135–140°C.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że proces prowadzi się przez 18–36 godzin, korzystnie co najmniej 24 godziny.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że mieszaninę reakcyjną przedmucha się ciągłym strumieniem suchego gazu inertnego, korzystnie azotu.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu chlorooctanem sodu prowadzi się w środowisku niskocząsteczkowego alkoholu, korzystnie metanolu, etanolu lub mieszaniny etanol – woda.
7. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu chlorooctanem sodu prowadzi się przez 6–72 godziny, korzystnie 36–54 godzin.
8. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu chlorooctanem sodu prowadzi się w temperaturze 75–120°C, korzystnie 85–110°C.
9. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że octany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowe oczyszcza się na drodze krystalizacji z mieszaniny rozpuszczalników organicznych, korzystnie bezwodnego etanolu i octanu etylu, metanolu i octanu etylu lub metanolu i acetonitrylu.
10. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że krystalizację octanów [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo] dimetyloamoniowych prowadzi się w temperaturze poniżej 5°C, korzystnie około –20°C.

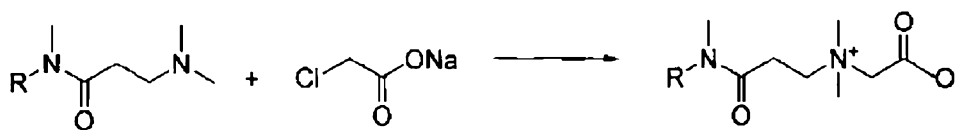
Rysunki



wzór 1



schemat reakcji 1



schemat reakcji 2