

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99 489

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 21.06.74 (P. 172107)

Pierwszeństwo: 29.06.73 dla zastrz. 10
22.05.74 dla zastrz. 1-9
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1978

Int. Cl².

C07D 211/74

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba - Geigy AG,
Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania 2,2,6,6,-czterometylo-4-ketopiperydyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 2,2,6,6-czterometylo-4-ketopiperydyny z 2,2,4,4,6-pięciometylo-2,3,4,5- czterowodoropirymidyny (acetoniny).

Znany dotychczas sposób wytwarzania 2,2,6,6-czterometylo-4-ketopiperydyny z acetoniny, według niemieckiego opisu wyłożeniowego DT-OS 1695753, polega na działaniu kwasu Levisa w obecności wody na acetoninę.

Niniejszy wynalazek, wychodząc ze znanego stanu techniki, przedstawia sposób, który jest znamieny tym, że 2,2,6,6-czterometylo-4-ketopiperydynę wytwarza się przez ogrzewanie acetoniny w środowisku bezwodnym albo z ilością wody mniejszą od równomolowej w przeliczeniu na acetoninę w obecności acetonu i/albo alkoholu dwuacetonowego lub z co najmniej równomolową albo większą ilością wody w przeliczeniu na acetoninę.

Jeśli stosuje się co najmniej równomolową ilość wody, można reakcję prowadzić w obecności acetonu i/albo dwuacetonaminy, trójacetonodwuaminy i/albo produktu kwaśnej kondensacji acetonu takiego jak na przykład foron, a przede wszystkim tlenek mezytylu, a najlepiej alkohol dwuacetonowy.

Reakcję w sposobie według wynalazku można prowadzić korzystnie w rozpuszczalniku organicznym. Nadają się tu szczególnie na przykład węglowodory takie jak aromatyczne, na przykład benzen, toluen i ksylen, albo alifatyczne jak heksan, heptan i cykloheksan, jak również chlorowane węglowodory jak chlorek metylenu, trójchloroetan, czterochlorek węgla, chloroform, chlorek etylenu i chlorobenzen oraz etery jak czterowodorofuran, dioksan i eter dwuetylowy jak również nityle jak acetonitryl oraz bezprotonowe rozpuszczalniki polarne jak sulfolan, nitrometan, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, czterometylomocznik, sześciometyloamid kwasu fosforowego i dwumetylosulfotlenek, jak też szczególnie korzystne alkohole mono- lub wielofunkcyjne niepodstawione lub podstawione, jak na przykład niższe alkohole jak metanol, etanol, propanol, izopropanol i III-rz. butanol oraz cykloheksanol, alkohol benzylowy, mono metylowy eter glikolu etylenowego, glikol, propan-diol-1,3, oraz aceton. Zwłaszcza nadające się alkohole o 1 - 4 atomach węgla jak metanol i/lub w szczególności aceton, alkohol dwuacetonowy, tlenek mezytylu, foron, dwuacetonamina, trójacetonodwuamina jak też mieszaniny tych rozpuszczalników.

Szczególnie nadają się alkohole jak metanol lub etanol, eter y jak mono metylowy eter glikolu etylenowego lub ketony jak aceton. Korzystnie stosuje się aceton lub metanol lub też ich mieszaninę. Również korzystne jest stosowanie alkoholu dwuacetonowego.

Wyższość sposobu według wynalazku w stosunku do znanego stanu techniki polega na tym, że nieoczekiwanie uzyskuje się bez katalizatora dobrą wydajność produktu.

Przekształcenie prowadzi się w podwyższonej temperaturze na przykład 40 – 120°C, a zwłaszcza 40 – 95°C. W obecności acetonu temperatura prowadzenia reakcji wynosi 40 – 65°C, szczególnie korzystnie 50 – 55°C, zaś w obecności alkoholu dwuacetonowego albo tlenku mezytylu 80 – 100°C. Czas trwania reakcji wynosi 0,5–15 godzin, a zwłaszcza 1–12 godzin, zaś w przypadku gdy współreagentem jest aceton korzystnie 7–14 godzin, a w przypadku alkoholu dwuacetonowego jako współreagenta korzystnie 0,5 – 2, a szczególnie 1–1,5 godziny.

Ważnym czynnikiem na przebieg reakcji jest ciśnienie na przykład 1–30, zwłaszcza 1–10, a przede wszystkim korzystnie 1–3 atn.

Ilość zastosowanego acetonu, dwuacetonaminy, trójacetonodwuaminy, ewentualnie produktu kondensacji wynosi co najmniej 1,5 mola na 1 mol materiału wyjściowego – pirymidyny, może jednak wynosić do 10 moli. Ze względów praktycznych korzystnie jest stosować 2 – 6 moli, zwłaszcza 3 – 4 mole. Można jednak z powodzeniem stosować mniej niż 1,5 mola.

Szczególnie nadaje się do stosowania alkohol dwuacetonowy jako współreagent, ponieważ możliwy jest krótszy czas trwania reakcji ze względu na możliwość prowadzenia reakcji w podwyższonej temperaturze.

Wydzielenie może przebiegać w znany sposób, na przykład przez dodatek wody i oddzielenie jako wodzian, albo przez dodatek kwasu jako sól kwasu siarkowego lub szczawiowego, albo przez dodatek nadmiaru alkaliu, szczególnie stężonych roztworów wodnych wodorotlenku sodu lub potasu, po czym oddzielić warstwę organiczną, a zwłaszcza przez destylację.

Sposobem według wynalazku korzystnie jest prowadzić reakcję z dodatkiem niewielkiej ilości wody bądź jako woda z wodzianu pirymidyny, albo jako niewielka bezpośrednio dodana ilość wody. Można też stosować uwodnioną sól, która służy jako dawca wody.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. Mieszaninę 250 g wodzianu 2,2,4,4,6-pięciometylo -2,3,4,5- czterowodoropirymidyny, 100 g acetonu i 100 g metanolu ogrzewa się 13 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Na końcu roztwór zateża się pod próżnią, a pozostały olej destyluje się pod próżnią. Otrzymuje się 185 g lekko żółtego oleju o t.wrz₁₂ 80–86°C, który po dodaniu około 22 ml wody krzepnie jako wodzian 2,2,6,6-czterometylo-4-oksopiperydyny.

Przykład II. 43 g wodzianu acetoniny, 75 g acetonu i 10 g etanolu miesza się w temperaturze 55°C w ciągu 12 godzin. Po odprowadzeniu rozpuszczalnika pozostałość frakcjonuje się pod próżnią. Otrzymuje się 32 g trójacetonaminy (t. wrz 72–74/5 torr), co odpowiada wydajności 82%.

Przykład III. 43 g wodzianu acetoniny, 75 g acetonu i 10 g benzenu miesza się w temperaturze 55°C w ciągu 12 godzin. Odparowuje się rozpuszczalnik, a pozostałość frakcjonuje się pod próżnią. Otrzymuje się 25 g trójacetonaminy (twrz 72–74/5 torr), co odpowiada wydajności 64%.

Przykład IV. 43 g wodzianu acetoniny, 75 g acetonu i 10 g monoeteru metylowego glikolu etylenowego miesza się w temperaturze 55°C w ciągu 12 godzin. Postępowanie pisanu tu daje 31 g trójacetonaminy, co odpowiada wydajności 80%.

Zastępując 10 g monoeteru metylowego glikolu etylenowego 20 g dwumetyloformamidu dodanego do wyżej podanej mieszaniny wodzianu acetoniny i acetonu i postępując jak opisano wyżej otrzymuje się trójacetonaminę również z wydajnością około 80%.

Przykład V. 10 g wodzianu acetoniny i 710 g alkoholu dwuacetonowego ogrzewa się do około 100°C. W regularnych odstępach czasu bada się chromatograficznie mieszaninę reakcyjną na zawartość acetoniny ewentualnie trójacetonaminy. Po dwóch godzinach trwania reakcji w temperaturze 90–100°C wykrywa się mniej niż 3% acetoniny w stosunku do ilości wyjściowej. Pozostałość ulega przegrupowaniu na trójacetonaminę, która wyodrębnia się przez frakcjonowaną destylację.

Przykład VI. 10 g bezwodnej acetoniny i 10 g alkoholu dwuacetonowego ogrzewa się do około 100°C. W regularnych odstępach czasu bada się chromatograficznie mieszaninę reakcyjną na zawartość acetoniny ewentualnie trójacetonaminy. Po 4 godzinach trwania reakcji w temperaturze 90–100°C wykrywa się mniej niż 5% acetoniny w stosunku do ilości wyjściowej. Pozostałość uległa przegrupowaniu na trójacetonaminę, która wyodrębnia się przez frakcjonowaną destylację.

Przykład VII. 15,4 g bezwodnej acetoniny i 20 g acetonu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w stanie wrzenia, w ciągu 24 godzin. Po tym czasie badanie chromatograficzne mieszaniny reakcyjnej wykazuje, że trójacetonamina powstała z wydajnością około 80% licząc na wyjściową ilość acetoniny. Wydziela się ją przez destylację.

Jeżeli do wymienionej wyżej mieszaniny reakcyjnej doda się jeszcze 0,9 g wody i postępując w taki sam sposób otrzymuje się równie dobre wydajności przegrupowania acetoniny w trójacetonaminę.

Przykład VIII. 17,2 g wodzianu acetoniny, 20 g acetonu i 1,8 g wody ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po tym czasie badanie chromatograficzne mieszaniny reakcyjnej wykazuje, że trójacetonamina powstała z wydajnością około 80% licząc na ilość wyjściową acetoniny. Trójacetonaminę wydziela się przez destylację.

Dodając zamiast 1,8 g wody – 3,6 lub 5,4 g wody do wymienionej mieszaniny wodzianu acetoniny i acetonu i postępując analogicznie otrzymuje się trójacetonaminę z prawie takimi samymi wydajnościami.

Przykład IX. 17,2 g wodzianu acetoniny i 30 g acetonu ogrzewa się w ciągu 24 godzin w temperaturze 45°C w zatopionej rurze. Po tym czasie trwania reakcji, jak to wykazują badania chromatograficzne mieszaniny reakcyjnej, trójacetonamina powstaje z co najmniej 85% wydajnością licząc na wyjściową ilość acetoniny. Trójacetonaminę wydziela się przez destylację.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2,2,6,6-czterometylo-4-ketopiperydiny z 2,2,4,4,6-pięciometylo- 2,3,4,5-czterowodoropirymidyny (acetoniny), z n a m i e n n y t y m, że ogrzewa się acetoninę w środowisku bezwodnym lub z ilością wody mniejszą od równomolowej, w przeliczeniu na acetoninę w obecności acetonu i/albo alkoholu dwuacetonowego ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym i ewentualnie pod zwiększonym ciśnieniem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się aceton, alkohol dwuacetonowy, tlenek mezytylu, dwuacetonaminę, trójacetonodwuaminę, foron, alkohol o 1 – 4 atomach węgla, eter monometylowy glikolu etylenowego lub ich mieszaninę.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się pod ciśnieniem 1–30, korzystnie 1–10, a zwłaszcza pod ciśnieniem 1–3 atmosfer.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w granicach temperatur 40–120°C.

5. Sposób wytwarzania 2,2,6,6-czterometylo-4-ketopiperydiny z 2,2,4,4,6-pięciometylo- 2,3,4,5-czterowodoropirymidyny (acetoniny), z n a m i e n n y t y m, że acetoninę ogrzewa się z co najmniej równomolową ilością wody w przeliczeniu na acetoninę, ewentualnie w rozpuszczalniku organicznym i ewentualnie pod zwiększonym ciśnieniem.

6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się aceton, alkohol dwuacetonowy, tlenek mezytylu, dwuacetonaminę, trójacetonodwuaminę, foron, alkohol o 1 – 4 atomach węgla, eter monometylowy glikolu etylenowego lub ich mieszaninę.

7. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się pod ciśnieniem 1–30, korzystnie 1–10, a zwłaszcza pod ciśnieniem 1–3 atmosfer.

8. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że stosunek acetoniny do wody utrzymuje się w granicach 1:1 do 1:5.

9. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w granicach temperatur 40–120°C.

10. Sposób wytwarzania 2,2,6,6-czterometylo-4-ketopiperydiny z 2,2,4,4,6-pięciometylo- 2,3,4,5-czterowodoropirymidyny, z n a m i e n n y t y m, że ogrzewa się wodzian 2,2,4,4,6-pięciometylo- 2,3,4,5-czterowodoropirymidyny w obecności organicznego rozpuszczalnika.