



Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr ———

Int. Cl.³ C25B 3/02
C07D 211/10

Zgłoszono: 82 12 02 (P. 239356)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 83 10 10

Opis patentowy opublikowano: 1986 09 30

Twórcy wynalazku: Wiktor Dawid, Henryk Scholl, Romuald Skowroński

Uprawniony z patentu tymczasowego: Uniwersytet Łódzki Instytut Chemii,
Łódź (Polska)

Sposób otrzymywania rodników nitroksylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania rodników nitroksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza grupy 2-6. Związki te są szeroko stosowane w chemii, biochemii, biologii i medycynie jako tzw. sondy paramagnetyczne (znaczniki spinowe) do badań strukturalnych makrocząsteczek takich, jak kwasy nukleinowe albo enzymy, jako katalizatory reakcji, m. in. utleniania lub cis-trans-izomeryzacji, jako stabilizatory emulsji w fotografii barwnej, jako stabilizatory polimerów i inne.

Stosowaną dotychczas metodę otrzymywania tych rodników stanowi reakcja wielogodzinnego utleniania amin drugorzędowych wodą utlenioną w obecności takich katalizatorów, jak kwasy wolframowy, fosforowolframowy lub krzemowowolframowy i ich sole. Do określonej wyżej reakcji utleniania amin drugorzędowych do rodników nitroksylowych stosuje się w znanych sposobach również nadkwasy, a szczególnie kwas m-chloronadbenoesowy. Niektóre z tych rodników można otrzymać także drogą utleniania odpowiednich amin nadtlenkiem wodoru w obecności acetonitrylu oraz nadmanganianem potasu w środowisku zasadowym (Rozantsev E.G., Free Nitroxyl Radicals, New York 1970; Rozantsev E.G., Scholle W.D., Synthesis 1970, 190; 1971, 401; Keana J.W., Chem. Rev. 78, 37 /1978/, Keana J.W. i inni w Spin Labeling II — Theory and Applikations, New York 1979).

Stosowane dotychczas w określonej wyżej reakcji utleniacze działają jednak w sposób mało selektywny, powodując niejednokrotnie powstawanie licznych produktów ubocznych, zmniejszając wydajność reakcji i utrudniających wydzielanie końcowego produktu.

Sposobem według wynalazku poddaje się aminę o ogólnym wzorze 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, utlenianiu elektrochemicznemu w środowisku wodnym lub wodno-rozpuszczalnikowym zawierającym elektrolit przewodzący, stosując ewentualnie rozdzielenie przestrzeni anodowej i katodowej, a jako elektrody — metale nie ulegające utlenianiu przy stosownym potencjale anody, takie — jak złoto, platyna i stopy platyny, przy kontrolowanym potencjostaticznie potencjale anody w granicach od 450 do 700 mV, w przedziałach do 40 mV, określonych charakterem depolaryzatora organicznego. Jako środowisko wodno-rozpuszczalnikowe stosuje się roztwory wodno-acetonowe, wodno-alkoholowe lub wodno-acetonitrylowe, a jako elektrolity przewodzące — nadchlorany, azotany lub chlorki litu, sodu albo potasu bądź jodki, bromki lub chlorki czteroalkiloamoniowe albo alkaliczny bufor fosforanowy według Meichaelisa.

Sposobem według wynalazku można również podawać aminę o ogólnym wzorze 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, utlenianiu elektrochemicznemu w środowisku wodnym lub wodno-rozpuszczalnikowym zawierającym elektrolit przewodzący, stosując ewentualnie rozdzielanie przestrzeni anodowej i katodowej, a jako elektrody — metale nie ulegające utlenianiu przy stosowanym potencjale anody, takie — jak złoto, platyna i stopy platyny, przy kontrolowanym potencjostaticznie potencjale anody w granicach od 240 do 320 mV, w przedziałach do 20 mV, określonych charakterem depolaryzatora organicznego, a uzyskaną hydroksyloaminę o ogólnym wzorze 8, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, utleniać do rodnika przez przepuszczanie przez elektrolit powietrza lub tlenu. Jako środowisko wodno-rozpuszczalnikowe stosuje się roztwory wodno-acetonowe, wodno-alkoholowe lub wodno-acetonitrylowe, a jako elektrolity przewodzące — nadchlorany, azotany lub chlorki czteroalkiloamoniowe albo alkaliczny bufor fosforanowy według Michaelisa.

Zastosowanie w sposobie według wynalazku utleniania elektrochemicznego w potencjostaticznie kontrolowanym zakresie potencjału anody pozwala na selektywne prowadzenie procesu utleniania.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, w których części i procenty oznaczają części i procenty wagowe, a stopnie temperatury podano w stopniach Celsjusza:

Przykład I. 1,55 g (0,01 mola) 2,2,6,6-tetrametylopiperydonu-4 rozpuszcza się w 100 ml wody zawierającej 16 g (0,1 mola) nadchloranu litu i 1,68 g (0,04 mola) wodorotlenku litu i poddaje elektrolizie przy kontrolowanym potencjostatem potencjale anody w granicach 440–480 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Jako elektrody stosuje się siatki platynowe o roboczej powierzchni 10 cm² każda.

Elektrolizę prowadzi się przy energicznym mieszaniu roztworu, prądem początkowym 100 mA, do czasu spadku natężenia prądu do wartości poniżej 20 mA (około 8 godzin, zależnie od geometrii elektrolizera). W tym czasie przez roztwór zostaje przeniesione ponad 90% teoretycznej ilości ładunku elektrycznego. Proces przebiega w temperaturze pokojowej, elektrolizer nie wymaga chłodzenia. Produkt wydziela się przez ekstrakcję anolitu chlorkiem metylenu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1,5 g (88% wydajności) 2,2,6,6-tetrametylo-4-piperydyno-1-oksylu. Po krystalizacji z heksanu otrzymany związek wykazuje temperaturę topnienia 36–37°.

Przykład II. 1,41 g (0,01 mola) 2,2,6,6-terametylopiperydyny rozpuszczonej w 100 ml buforu fosforanowego według Michaelisa o pH = 8,3 (11,8 g Na₂HPO₄ w 100 ml roztworu) poddaje się elektrolizie przy kontrolowanym potencjale anody, utrzymywanym w granicach 480–520 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Postępując sposobem opisanym w przykładzie I elektrolizę kończy się po około 7 godzinach. Produkt wodrębnia się przez ekstrakcję chlorkiem metylenu lub czterochlorkiem węgla. Otrzymuje się 1,1 g (72% wydajności) 2,2,6,6-tetrametylopiperydyno-1-oksylu. Po krystalizacji z heksanu otrzymywany związek wykazuje temperaturę topnienia 37–37,5°.

Przykład III. 1,57 g (0,01 mola) 2,2,6,6-terametylo-4-hydroksypiperidyny rozpuszczonej w 100 ml wody, zawierającej 13,8 g (0,1 mola) nadchloran potasu i 2,24 g (0,04 mola) wodorotlenku potasu poddaje się elektrolizie, utrzymując potencjał anody w granicach 500–540 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Postępując sposobem opisanym w przykładzie I elektrolizę kończy się po około 7 godzinach. Otrzymany 2,2,6,6-tetrametylo-4-hydroksypiperidyno-1-oksyl wydodrębnia się przez ekstrakcję eterem. Wydajność wynosi 1,46 g (85%). Po krystalizacji z mieszaniny eter-heksan (2 : 1) temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 71–72°.

Przykład IV. 1,71 g (0,01 mola) 2,2,6,6-pentametylo-4-hydroksypiperidyny rozpuszczonej w 100 ml 20% alkoholu etylowego zawierającego 4,2 g (0,1 mola) chlorku litu i 1,68 (0,04 mola) wodorotlenku litu poddaje się elektrolizie, utrzymując potencjał anody w granicach 440–480 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Postępując sposobem opisanym w przykładzie I elektrolizę kończy się po około 8 godzinach. Uzyskany 2,2,6,6-pentametylo-4-hydroksypiperidyno-1-oksyl wydziela się przez ekstrakcję eterem. Wydajność wynosi 1,38 g (75%). Po krystalizacji z mieszaniny eter-heksan (1 : 1) temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 68–69°.

Przykład V. 1,85 g (0,01 mola) 2,2,6,6-tetrametylo-4-etylo-4-hydroksypiperidyny rozpuszczonej w 100 ml mieszaniny 80 części wody i 20 części acetonitrylu, zawierającej 10 g (0,1 mola) azotanu potasu i 2,24 g (0,04 mola) wodorotlenku potasu poddaje się elektrolizie, utrzymując

potencjał anody w granicach 480–520 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Postępując sposobem opisanym w przykładzie I elektrolizę kończy się po około 8 godzinach. Otrzymany 2,2,6,6-tetrametylo-4-etylo-4-hydroksypiperydyno-1-oksyl wydziela się przez ekstrakcję eterem. Wydajność wynosi 1,50 g (75%). Po krystalizacji z mieszaniny eter-heksan (1:1) temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi 66–66,5°.

Przykład VI. 3,10 g 2,2,6,6-tetrametylopiperydonu-4, rozpuszczonego w 100 ml wody zawierającej 16 g (0,1 mola) nadchloranu litu i 2,52 g (0,06 mola) wodorotlenku litu poddaje się elektrolizie przy kontrolowanym potencjale anody, utrzymywanym przez potencjostat w granicach 260–280 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Elektrolizer posiada rozdzielone przeponą ze szkła G-3 przestrzenie anodową i katodową. Jako katolit służy roztwór 0,01 M nadchloranu litu, zalkalizowany wodorotlenkiem litu. Elektrody wykonane z siatki platynowej posiadają powierzchnię roboczą 20 cm² każda. Elektrolizę przy energicznym mieszaniu prowadzi się prądem o natężeniu początkowym 200–250 mA do czasu spadku natężenia prądu do około 30 mA (około 7–8 godzin, zależnie od geometrii elektrolizera). W tym czasie przez roztwór przeniesione zostaje około 90% teoretycznej ilości ładunku elektrycznego. Uzyskany w wyniku utleniania elektrochemicznego 1-hydroksy-2,2,6,6-tetrametylopiperydon-4 utlenia się dalej do odpowiedniego rodnika nitroksylowego, bez wydzielania, przez parogodzinne przepuszczanie przez roztwór strumienia powietrza lub tlenu. Dodatek katalitycznych ilości soli miedzi znacznie przyspiesza tę fazę utleniania. Otrzymany 2,2,6,6-tetrametylo-4-piperydyno-1-oksyl wyodrębnia się z roztworu przez ekstrakcję chlorkiem metylenu lub eterem. Wydajność wynosi 2,88 g (85%) produktu o temperaturze topnienia 35–36°.

Przykład VII. 3,14 g (0,02 mola) 2,2,6,6-tetrametylo-4-hydroksypiperydiny, rozpuszczonej w 100 ml wody zawierającej 7,5 g (0,1 mola) chlorku potasu i 3,36 g (0,06 mola) wodorotlenku potasu poddaje się elektrolizie przy kontrolowanym potencjale anody, utrzymywanym w granicach 300–330 mV względem nasyconej elektrody kalomelowej. Postępując sposobem opisanym w przykładzie VI, po czasie ośmiogodzinnego utleniania elektrochemicznego po około 4 godzinach utleniania strumieniem powietrza otrzymuje się 2,93 g (85% wydajności) 2,2,6,6-tetrametylo-4-hydroksypiperydyno-1-oksylu o temperaturze topnienia 70–71°.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób otrzymywania rodników nitroksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza grupy o wzorach 2–6, **znamienny tym**, że aminę o ogólnym wzorze 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, poddaje się utlenianiu elektrochemicznemu w środowisku wodnym lub wodno-rozpuszczalnikowym zawierającym elektrolit przewodzący, stosując ewentualnie rozdzielanie przestrzeni anodowej i katodowej, a jako elektrody — metale nie ulegające utlenianiu przy stosowanym potencjale anody, takie — jak złoto, platyna i stopy platyny, przy kontrolowanym potencjostaticznie potencjale anody w granicach od 450 do 700 mV, w przedziałach do 40 mV, określonych charakterem depolaryzatora organicznego.

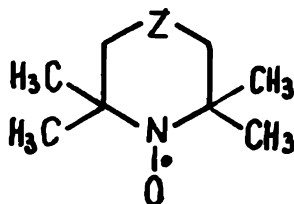
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środowisko wodno-rozpuszczalnikowe stosuje się roztwory wodno-acetonowe, wodno-alkoholowe lub wodno-acetonitrylowe.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako elektrolity przewodzące stosuje się nadchlorany, azotany lub chlorki litu, sodu albo potasu, bądź jodki, bromki lub chlorki czteroalkiloaminowe albo alkaliczny bufor fosforanowy według Michaelisa.

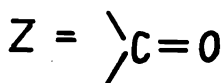
4. Sposób otrzymywania rodników nitroksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza grupy o wzorach 2–6, **znamienny tym**, że aminę o ogólnym wzorze 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenia, poddaje się utlenianiu elektrochemicznemu w środowisku wodno-rozpuszczalnikowym zawierającym elektrolit przewodzący, stosując ewentualnie rozdzielanie przestrzeni anodowej i katodowej, a jako elektrody — metale nie ulegające utlenianiu przy stosowanym potencjale anody, takie — jak złoto, platyna i stopy platyny, przy kontrolowanym potencjostaticznie potencjale anody w granicach od 240 do 320 mV, w przedziałach do 20 mV, określonych charakterem depolaryzatora organicznego, a uzyskaną hydroksyloaminę o ogólnym wzorze 8, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, utlenia się do rodnika przez przepuszczanie przez elektrolit powietrza lub tlenu.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako środowisko wodno-rozpuszczalnikowe stosuje się roztwory wodno-acetonowe, wodno-alkoholowe lub wodno-acetonitrylowe.

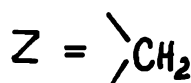
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że jako elektrolity przewodzące stosuje się nadchlorany, azotany lub chlorki litu, sodu albo potasu bądź jodki, bromki lub chlorki czteroalkiloaminiowe albo alkaliczny bufor fosforanowy według Michaelisa.



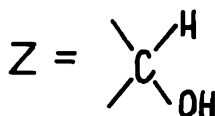
wzór 1



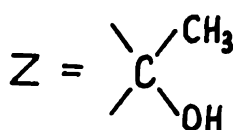
wzór 2



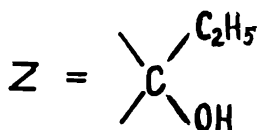
wzór 3



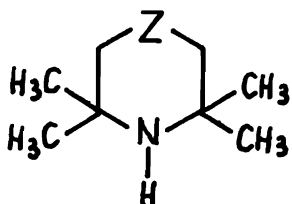
wzór 4



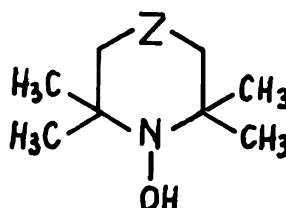
wzór 5



wzór 6



wzór 7



wzór 8