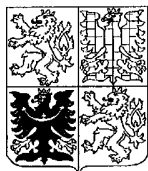


# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **31.01.2000**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.02.1999 16.03.1999**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/219 1999/484**  
(33) Země priority: **CH CH**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.11.2001**  
(Věstník č. 11/2001)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/00733**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/46202**

(21) Číslo dokumentu:

**2001 - 2808**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. C1. <sup>7</sup>:

**C 07 D 211/70**

**C 07 D 211/94**

(71) Přihlašovatel:  
**CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC.,**  
Basel, CH;

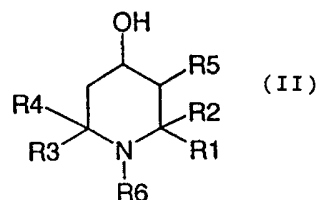
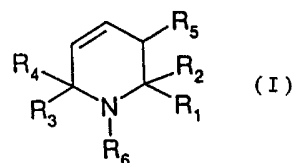
(72) Původce:  
Sommerlade Reinhard, Freiburg, DE;  
Siebenhaar Bernd, Kandern-Wollbach, DE;  
Casagrande Bruno, Leymen, FR;  
Steiner Heinz, Budendorf, CH;

(74) Zástupce:  
**Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Způsob přípravy 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridinů**

(57) Anotace:

Je popsán způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  představují nezávisle na sobě  $C_1$ - $C_4$ alkyl,  $R_5$  je H nebo  $CH_3$  a  $R_6$  je H nebo  $C_1$ - $C_{18}$ alkyl, ze sloučeniny obecného vzorce II, který zahrnuje dehydrataci sloučeniny obecného vzorce II buď a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou při teplotě nad  $150\text{ }^\circ\text{C}$  na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako katalyzátoru. Je též popsán způsob, při kterém se sloučeniny obecného vzorce I hydratují a pak oxidují na odpovídající N-oxyly.



179 506/KB

Způsob přípravy 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridinů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy 2,2,6,6-tetraalkylpiperidin-1-oxylů, jako je 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO), přes odpovídající 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridin, který se připravuje z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidinu dehydratací v plynné fázi na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako katalyzátoru za přítomnosti vody. Vynález se také týká použití oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako katalyzátoru pro dehydrataci 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidinů a použití dialkylamidu během oxidace na odpovídající N-oxyl.

Dosavadní stav techniky

Tetraalkylpiperidin-1-oxyl a zejména 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl jsou produkty, které mají různorodá použití a které mohou být použity například jako inhibitory polymerace během destilace a čištění styrenu nebo akrylátů.

Obvykle se získávají z odpovídajícího aminu oxidací.

Syntéze N-oxylů oxidací odpovídajících sekundárních aminů je známá z literatury a byla popsána s různými oxidačními činidly. V EP-A-O 157 738 se například oxidace provádí použitím organických peroxidů. V J.Org.Chem. 39 (1947), 2356 až 2360, se jako vhodné oxidační činidlo používá 3-chlorbenzoová kyselina. Vhodné oxidační činidlo je také peroxid vodíku ve spojení s různými katalyzátory. Ten je popsán mimo jiné v GB 1 199 351 nebo v EP-0 574 667. Podle EP-A-866 060 je možno oxidovat i olefinicky nenasycenou sloučeninu 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin na N-oxyl za přítomnosti solí alkalických zemin nebo hydroxidů alkalických ze-

min, aniž by byla dvojná vazba napadena.

Zatímco oxidační stupeň byl důkladně prozkoumán a může být ekonomicky prováděn v průmyslovém měřítku, nebylo dosud uspokojivě vyřešeno získávání meziproduktů. Zejména, pokud se vychází od 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu, který je snadno dostupný v průmyslovém měřítku, je dehydratační stupeň na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin operace, kterou je možno uspokojivě realizovat pouze s vysokým přebytkem koncentrované kyseliny sírové (E. Fischer, Chem. Ber. 16, 1604 (1883)). Avšak likvidace velkých množství kyseliny je ekologicky problematická.

EP-A-O 894 790 popisuje postup, při kterém se dehydratace provádí při zvýšené teplotě v plynné fázi na pevné kyselině jako katalyzátoru. Provádí se to při teplotách nad 300 °C a edukt se vede při této teplotě přes katalyzátor bez dalších přísad.

Když se přidá roztok hydroxidu sodného, vykazují vhodné katalyzátory po určité době změnu pH z hodnoty 0,5 na hodnotu 2. Uvádí se, že výtěžek po indukční fázi asi 1 týdne je 70 až 82%.

#### Podstata vynálezu

Neočekávaně bylo nyní zjištěno, že je možno provést s vynikajícími výsledky dehydrataci 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidinů v plynné fázi na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridiny na kovu nebo oxidu kovu jako katalyzátoru v přítomnosti vody nebo vodní páry.

Provádí-li se dehydratace v přítomnosti vody na kovu nebo oxidu kovu jako katalyzátoru, pak je plný katalytický účinek přítomen od začátku a není žádná indukční doba. Koncentrace kyseliny se upraví in situ pomocí přítomné vody nebo vodní páry sloužící jako modifikátor katalyzátoru. Katalyzá-

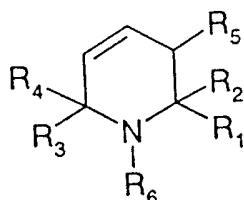
tor je kontinuálně čištěn vodou nebo vodní párou tak, že při používání několika tisíc hodin neztrácí na aktivitě.

Reakční teplota může být snížena i pod 300 °C.

Předmětem vynálezu je jednoduchá, účinná, málo nákladná a současně ekologicky přijatelná velkoprovozní syntéza, například pro přípravu meziprojektu 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridinu z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu, a tedy také způsob přípravy TEMPA ze snadno dostupných bazických látek.

Způsob podle vynálezu pro dehydrataci 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidinu dává vysoký výtěžek, může být prováděn kontinuálně nebo diskontinuálně a poskytuje meziprojekt o vysoké čistotě.

Podle jednoho z význaků je předmětem vynálezu příprava sloučeniny obecného vzorce I



(I),

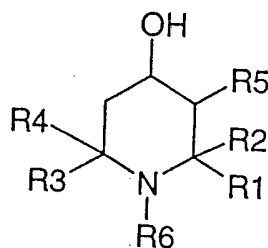
ve kterém

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> představují nezávisle na sobě alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>5</sub> je atom vodíku nebo methylová skupina a

R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 18 atomů uhlíku,

ze sloučeniny obecného vzorce II



(II),

která spočívá v dehydrataci sloučeniny obecného vzorce II buď  
a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo  
a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou  
při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako  
katalyzátoru.

Alkylová skupina, která obsahuje 1 až 18 atomů uhlíku, je například methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, dodecylová skupina nebo oktadecylová skupina. Alkylové skupiny mohou být lineární nebo rozvětvené.

Podle výhodného provedení vynálezu je nejméně jeden ze substituentů R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub> ethylová skupina nebo propylová skupina a zbývající ze substituentů R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub> je methylová skupina.

R<sub>6</sub> je s výhodou atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, zejména s výhodou atom vodíku.

Výhodný způsob přípravy 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridinu (THTMP) z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu spočívá v tom, že se dehydratuje 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu buď

a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo  
a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní parou při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako katalyzátoru.

Vhodné katalyzátory jsou gely oxidu hlinitého nebo oxidu křemičitého, kogely  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$  a také kogely  $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ ,  $\text{SiO}_2\text{-MgO}$  nebo jejich směsi. Vhodné jsou také vrstvené silikáty, například bentonity, montmorillonity, sepiolit, jakož i přírodní a syntetické zeolity nebo také porézní skla.

Výhodné je použít oxid hlinitý, oxid křemičitý, kogely  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ , vrstvené silikáty nebo zeolity, zejména s výhodou oxid hlinitý a kogely  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ .

Pro dehydratační proces je zvláště důležité, aby se k eduktu navíc přidalo určité množství vody. Toto přidání vody se může uskutečnit různými způsoby a záleží na typu reaktoru (s kontinuálním nebo diskontinuálním provozem) a na zvoleném typu přidávání eduktu (vodný roztok nebo tavenina).

Místo roztoku je možno také použít suspenzi, která obsahuje nerozpuštěné podíly eduktu v suspendované formě.

Pokud se připraví vodný roztok eduktu, může být v rozmezí od 1 % hmotnostního až do bodu nasycení při odpovídající teplotě a tlaku. Roztoky mohou být připraveny v teplotním rozmezí od teploty místnosti asi do  $100\text{ }^\circ\text{C}$  a mohou se pak přidat do reaktoru.

Například přidání vodného roztoku eduktu se s výhodou uskuteční například asi v 1% až asi 60 hmot.%-ním vodném roztoku při odpovídající teplotě a zejména výhodně v 5 až 14 hmot.%-ním roztoku při teplotě místnosti.

Vyjádřeno v molárních množstvích, je poměr vodní páry ke sloučenině obecného vzorce II během přidávání eduktu od 1 do 50 mol vodní páry/mol eduktu, zejména s výhodou od 2 do 30 mol vodní páry/mol eduktu, nejvýhodněji od 5 do 20 mol vodní páry/mol eduktu.

Pokud se přidá vodní pára, může mít teplotu od 100 °C do 600 °C. Výhodné je rozmezí od 200 °C do 500 °C a zvláště výhodné je rozmezí od 250 °C do 400 °C.

Přidávání do reaktoru se může provést známými metodami. Vhodná dávkovací čerpadla a ventily jsou komerčně dostupné.

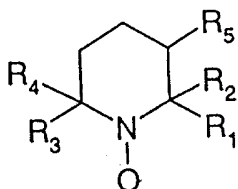
Teplota v reaktoru je od 225 do 350 °C, s výhodou od 250 C do 300 °C a zvláště výhodně od 260 do 290 °C.

V závislosti na teplotě se v reaktoru získává odpovídající tlak. Tlak v reaktoru obvykle činí 500 až 10000 hektopascalů, s výhodou od 1000 do 5000 hektopascalů, zvláště výhodně od 1000 do 2000 hektopascalů.

Výhodné provedení způsobu podle vynálezu je takové, které spočívá v provádění tohoto způsobu rozprašováním taveniny do reaktoru a přidání vodní páry.

Katalyzátor může být umístěn v reaktoru známými metodami. Při diskontinuální operaci může být například přítomen v suspendované formě v rozpouštědle a při kontinuální operaci může být uložen v reaktoru a může jím protékat edukt nebo vodní pára.

Vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce III

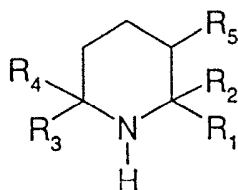


(III),

který spočívá v tom, že se hydratuje v prvním stupni

A) sloučenina obecného vzorce II, kde R<sub>6</sub> je atom vodíku, buď

- a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo  
a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou  
při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako  
katalyzátoru, přičemž se výsledná sloučenina obecného vzorce  
I hydratuje ve druhém stupni  
B) kontinuálně nebo diskontinuálně v přítomnosti hydratačního  
katalyzátoru a výsledný hydratovaný produkt obecného vzorce  
Ia



(Ia)

se hydratuje ve třetím stupni

- C) oxidačním činidlem na sloučeninu obecného vzorce III.

Výhodný způsob přípravy 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylu (TEMPO) spčívá v tom, že se hydratuje v prvním stupni

- A) 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin buď

a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo

a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou  
při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako  
katalyzátoru, přičemž se výsledný 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-  
-tetramethylpyridin (THTMP) hydratuje ve druhém stupni

B) kontinuálně nebo diskontinuálně v přítomnosti hydratačního  
katalyzátoru a výsledný 2,2,6,6-tetramethylpiperidin se oxi-  
duje ve třetím stupni

- C) oxidačním činidlem na 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl  
(TEMPO).

Hydratace sloučenin obecného vzorce I, zejména 1,2,3,6-  
-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridinu (THTMP), se provádí  
o sobě známými metodami. Hydratace může být například prove-  
dena kontinuálně přes niklový katalyzátor v plynné fázi. Pro-

dukt, který má být hydratován, nemusí být předem vyčištěn a může být přidán se zbývající vodou. Takové kontinuální hydratační procesy jsou známé odborníkům v oboru a jsou popsány v "Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium, F. Zymalkowski, 1965, Verlag Stuttgart".

Kontinuální hydratace přes niklové katalyzátory se typicky provádějí v teplotním rozmezí asi od 90 do 150 °C, přičemž se obvykle používají niklové skeletové katalyzátory (Ni na Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- nebo např. SiO<sub>2</sub> substráty). Výtěžek je normálně velmi vysoký a činí obvykle od 96 do 98 %.

Hydrataci je možno provést též diskontinuálně, například za přítomnosti katalyzátoru Pd/C nebo Pt/C. Takové hydratační procesy jsou též známé odborníkům a jsou popsány mimo jiné v "Hydrogenation methods, Paul N. Rylander, 1985, Academic Press".

Typické parametry procesu v případě diskontinuální hydratace jsou teplota v rozmezí od 30 do 100 °C a tlak vodíku asi 5 MPa, přičemž se obvykle používají Pd- nebo Pt-katalyzátory, které jsou normálně vázány na nosné materiály. Poměr eduktu ke katalyzátoru je obvykle od 50 do 1000 g/g.

Jak již bylo shora zmíněno, je oxidační stupeň C) znám z literatury a byl popsán s různými oxidačními činidly, například s terc.butylhydroperoxidem nebo 3-chlorperbenzoovou kyselinou. V nemalé míře vzhledem k nákladům je peroxid vodíku zvláště vhodný jako oxidační činidlo pro použití v průmyslovém měřítku, jak je popsáno mimo jiné v EP-A-0 574 667. V postupech podle známého stavu techniky jsou používány jiné katalyzátory, bez nichž by reakční doby mohly trvat až několik dní. Používané katalyzátory jsou hlavně sloučeniny přechodových kovů, jako wolframan sodný, wolframan amonný (např. GB 1 199 351) nebo fosforečnowolframová kyselina (Bull. Soc. Chim. Fr. 11,3273 (1965)), ale používají se též sloučeniny obsahující titan (EP 488 403) nebo soli kovů alka-

lických zemin (EP 0 866 060). Wolframany se většinou používají v kombinaci se solí ethylendiamintetraoctové kyseliny (EDTA).

Výhodný je takový postup, při kterém se oxidační stupeň provádí za přítomnosti dialkylamidu.

Neočekávaně bylo zjištěno, že přidavek 1 až 20 mol % dialkylamidu, jako dimethylformamidu (DMF), podstatně urychluje oxidaci 2,2,6,6-tetraalkylpiperidinů peroxidem vodíku. Tímto způsobem je například 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (TMP) zcela zreagován na TEMPO již po několika hodinách. Bez přidání DMF však zůstává podstatná část TMP nezreagovaná i po 24 hodinách reakční doby.

Vhodné dialkylamidy jsou odvozeny od dialkylamidů, které obsahují 1 až 8 atomů uhlíku, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, a zejména výhodně od dimethylamidů nebo diethylamidů.

Amidy jsou s výhodou odvozeny od kyselin, které obsahují 1 až 12 atomů uhlíku. Zejména výhodné jsou kyseliny, které obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a zvláště výhodné jsou dialkylacetamidy a dialkylformamidy.

Zvláště vhodné dialkylamidy jsou N,N-dimethylformamid (DMF) a N,N-dimethylacetamid.

S výhodou se používá 1 až 10 mol %, zvláště výhodně 2 až 5 mol % dialkylamidu.

Zvláště výhodný způsob přípravy 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylu (TEMPO) spočívá v tom, že se hydratuje v prvním stupni

A) 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin buď

a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo

a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako ka-

talyzátoru, přičemž se výsledný 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin (THTMP) hydratuje ve druhém stupni

B) kontinuálně nebo diskontinuálně v přítomnosti hydratačního katalyzátoru a výsledný 2,2,6,6-tetramethylpiperidin se oxiduje ve třetím stupni

C) oxidačním činidlem na 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) za přítomnosti dialkylamidu.

Vynález se také týká použití dialkylamidů, když se oxidují sloučeniny obecného vzorce Ia na sloučeniny obecného vzorce III peroxidem vodíku.

Jiným předmětem vynálezu je použití oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako katalyzátoru pro katalytickou dehydrataci sloučenin obecného vzorce II v přítomnosti vody nebo vodní páry.

#### Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují vynález.

#### Příklady pro dehydrataci

##### Příklad A1

Dehydratace 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin v laboratorním měřítku

Do mikroreaktoru se vnese 5 ml hydroxidu hlinitého jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se ohřeje v pícce na 275 až 300 °C. Při této teplotě se přidá kontinuálně čerpadlem rychlostí 8 ml/hodina 13 hmot.%-ní vodný roztok 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu v deionizované vodě. V 6 až 20-ti hodinových intervalech se obě fáze produktu převedou do 500 ml-ové dělicí nálevky a oddělí se. Vodná fáze se vytřepe dvakrát

s diethyletherem, organické fáze se spojí a vysoce těkavé produkty a rozpouštědla se odeženou v rotační odparce. Tím se získá surový 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin v 79%-ním výtěžku ve formě žlutého oleje o 93%-ní čistotě.

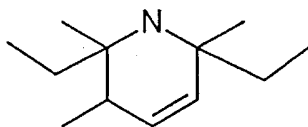
#### Příklad A2 čtvrtprovozní

Převedení 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin

Zařízení sestává ze zahřívateľné cylindrické reakční nádoby, která je naplněna 800 ml oxidu hlinitého jako katalyzátoru a je zahřívána na 270 až 280 °C. Na jejím horním konci je vstup, kterým se přidává tavenina 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu zahřívateľným dávkovacím přívodem rychlostí 150 až 400 ml/hodina. Krátce před vstupem do reakční trubice se přidává k tavenině jiným dávkovacím přívodem přehřátá vodní pára o teplotě 280 °C. Při výstupu z reaktoru je umístěn u dna kondenzátor s jímkou pro produkt. Oddělením fází se získá surový 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridin v 73 až 80% výtěžku a o >85% obsahu.

#### Příklad A3

Dehydratace 4-hydroxy-2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpiperidinu na 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpyridin v laboratorním měřítku



Do mikroreaktoru se vnese 5 ml hydroxidu hlinitého jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se zahřeje v pícce na 275 až

300 °C. Při této teplotě se přidá čerpadlem kontinuálně rychlostí 4 ml/hodina 10 hmot. %-ní vodný roztok (deionizovaná voda) 4-hydroxy-2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpiperidinu. V 10 až 20-ti hodinových intervalech se obě fáze roztoku produktu převedou do 250 ml-ové dělicí nálevky a oddělí se. Dále se postupuje, jak je popsáno v příkladu A1. Obsah 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpyridinu v organické fázi je 83 %.

#### Příklad A4

Dehydratace 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidinu na 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridin v laboratorním měřítku

Do mikroreaktoru se vnese 5 ml hydroxidu hlinitého jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se zahřeje v pícce na 260 až 280 °C. Při této teplotě se přidává čerpadlem kontinuálně rychlostí 6 ml/hodina 4 hmot. %-ní vodný roztok (deionizovaná voda) 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidinu. V 10 až 20-ti hodinových intervalech se obě fáze roztoku produktu převedou do 250 ml-ové dělicí nálevky a oddělí se. Dále se postupuje, jak je popsáno v příkladu A1. Obsah 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridinu v organické fázi je asi 37 %.

#### Příklad A5

Dehydratace 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidinu (HPMP) na 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridin v laboratorním měřítku

Do mikroreaktoru se vnese 5 ml hydroxidu hlinitého jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC, zahřívateľné přívodní potrubí, dávkovací zařízení a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se zahřeje v pícce na 260 až 280 °C. Při této teplotě se přidá kontinuálně 8 ml deionizované vody a

0,5 g 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentamethylpiperidinové taveniny za hodinu. V 10 až 20-ti hodinových intervalech se obě fáze roz-toku produktu převedou do 250 ml-ové dělicí nálevky a oddělí se. Dále se postupuje, jak je popsáno v příkladu 1A. Obsah 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridinu v organické fázi je asi 48%.

## B) Příklady pro hydrataci

### Příklad B1

#### Hydratace 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu

Do mikroreaktoru se vnese 5 ml Ni/NiO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se zahřeje v pícce na 250 °C v proudu dusíku (50 ml/minuta). Když se dosáhne tato teplota, přimísí se do proudu dusíku zvyšující se množství vodíku, až podíl vodíku činí 100 %. Pak se teplota zvýší na dobu 30 minut na 350 °C a poté se sníží na 100 °C. Při této teplotě se přidá čerpadlem THTMP z příkladu 1 v množství 4,2 ml/hodina. Současně se přidává vodík rychlostí 50 ml/minuta. Reakce je dokončena kvantitativně při 110 až 130 °C. Celkový výtěžek 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu, získaný ve formě bezbarvé kapaliny, je prakticky 100%.

### Příklad B2

Hydratace 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpyridinu na 2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpiperidin (DETMP) v laboratorním měřítku

Do mikroreaktoru se vnese 5 ml Ni/NiO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se zahřeje za účelem aktivace v pícce na 250 °C v proudu dusíku (50 ml/minuta). Když se dosáhne tato teplota, přimísí se do proudu dusíku zvyšující se množs-

tví vodíku, až podíl vodíku činí 100 %. Pak se teplota zvýší na dobu 30 minut na 350 °C a poté se sníží na 100 °C, načež se přidá čerpadlem HPLC 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-diethyl-2,3,6-trimethylpyridin z příkladu A3 v množství 4 ml/hodina. Současně se přidává vodík rychlostí 50 ml/minuta. Teplota reaktoru stoupne na 120 až 130 °C. Reakce je téměř kvantitativní a celkový výtěžek DETMP je prakticky 100%.

### Příklad B3

Hydratace 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridinu na 1,2,2,6,6-pentamethylpyridin (PMP) v laboratorním měřítku

Do mikroreaktoru se vnese 5 ml Ni/NiO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> jako katalyzátoru. K mikroreaktoru se připojí čerpadlo HPLC a jímka s vymrazovačkou. Reaktor se zahřeje za účelem aktivace v pícce na 250 °C v proudu dusíku (50 ml/minuta). Když se dosáhne tato teplota, přimísí se do proudu dusíku zvyšující se množství vodíku, až podíl vodíku činí 100 %. Pak se teplota zvýší na dobu 30 minut na 350 °C a poté se sníží na 100 °C, načež se přidá čerpadlem HPLC 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridin (organická fáze z příkladů A4/A5) v množství 4 ml/hodina. Současně se přidává vodík rychlostí 50 ml/minuta. Teplota reaktoru stoupne na 110 až 120 °C. Reakce je téměř kvantitativní a celkový výtěžek PMP je prakticky 100%.

### C) Příklad pro oxidaci

#### Příklad C1

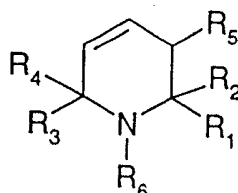
Příprava 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxylu (TEMPO)

Do jednolitrové vícehrdlé baňky, opatřené vrtulovým míchadlem, zpětným chladičem, děličkou a pH elektrodou, se vnese 166,7 g (1,18 mol) 2,2,6,6-tetramethylpiperidinu (TMP) z příkladu B1 a 8,3 g N,N-dimethylformamidu (0,11 mol). Směs se za současného míchání zahřeje na 70 až 80°C a pak se přidá

po kapkách během 4 hodin 263,6 g (2,3 mol) 35%-ního peroxidu vodíku tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla 85 °C. Během přidávání poklesne pH reakční směsi asi z hodnoty 8,3 asi na hodnotu 6,2 a reakční směs změní barvu na intenzivně tmavě červenou. Po dokončeném přidávání se pokračuje v míchání další 3 hodiny při 80 °C za účelem dokončení reakce. Průběh reakce se sleduje plynovou chromatografií. Ke konci doby míchání lze stěží zjistit nějaký TMP. Obsah TEMPA je asi 95 % a obsah meziprojektu N-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu je maximálně 2,5 %. Reakční směs se nasytí asi 85 g chloridu sodného a nechá se stát, aby se oddělily fáze. Spodní žlutá vodná fáze se pak oddělí a olejovitý produkt se překrystaluje z vody. Vysušením ve vakuové sušárně při teplotě místnosti se získá 94 g TEMPA (60 % teorie) ve formě tmavě červených krystalů, jejichž obsah je > 99,5 %.

P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I :



(I),

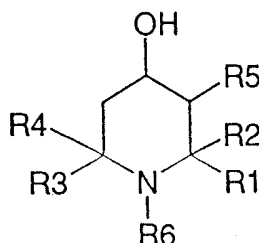
ve kterém

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> představují nezávisle na sobě alkylovou skupinu, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sub>5</sub> je atom vodíku nebo methylová skupina a

R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 18 atomů uhlíku,

ze sloučeniny obecného vzorce II



(II),

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se dehydratuje sloučenina obecného vzorce II buď

a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo

a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou

při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako katalyzátoru.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že nejméně jeden ze substituentů R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub> je ethylová

skupina nebo propylová skupina a zbývající substituenty R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub> znamenají methylovou skupinu.

3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R<sub>6</sub> je atom vodíku nebo alkylová skupina, která obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Způsob podle nároku 1 pro přípravu 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetramethylpyridinu (THTMP) z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinu.

5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že oxidy kovů nebo oxidy polokovů jsou Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>, gely nebo kogely SiO<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, vrstvené silikáty nebo zeolity.

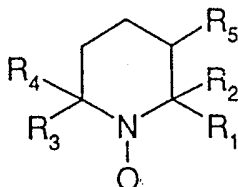
6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že poměr vodní páry ke sloučenině obecného vzorce II během přidávání eduktu je od 1 do 50 mol vodní páry na mol eduktu.

7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že teplota v reaktoru je od 225 do 350 °C.

8. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tlak v reaktoru je od 1000 do 5000 hektopascalů.

9. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se proces provádí kontinuálně rozprašováním taveniny do reaktoru a přidáním vodní páry.

10. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce III



(III),

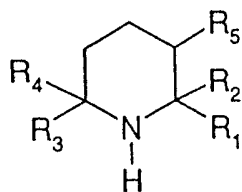
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se hydratuje v prv-  
ním stupni

A) sloučenina obecného vzorce II, kde  $R_6$  je atom vodíku, buď

a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo

a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou  
při teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako  
katalyzátoru, přičemž se výsledná sloučenina obecného vzorce  
I hydratuje ve druhém stupni

B) kontinuálně nebo diskontinuálně v přítomnosti hydratačného  
katalyzátoru a výsledný hydratovaný produkt obecného vzor-  
ce Ia



(Ia)

se oxiduje ve třetím stupni

C) oxidačním činidlem na sloučeninu obecného vzorce III.

11. Způsob podle nároku 10 pro přípravu 2,2,6,6-tetra-  
methylpiperidin-1-oxylu (TEMPO), v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že se hydratuje v prvním stupni

A) 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin buď

a1) ve formě vodného roztoku nebo suspenze nebo

a2) ve formě atomizované taveniny společně s vodní párou při  
teplotě nad 150 °C na oxidu kovu nebo oxidu polokovu jako ka-  
talyzátoru, přičemž se výsledný 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-  
-tetramethylpyridin (THTMP) hydratuje ve druhém stupni

B) kontinuálně nebo diskontinuálně v přítomnosti hydratačného  
katalyzátoru a výsledný 2,2,6,6-tetramethylpiperidin se  
oxiduje ve třetím stupni

C) oxidačním činidlem na 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-  
-oxyl (TEMPO).

12. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se oxidační stupeň provádí v přítomnosti dialkylamidu.

13. Použití oxidu kovu nebo oxidu polokovu pro katalytickou dehydrataci sloučenin obecného vzorce II v přítomnosti vody nebo vodní páry.

14. Použití dialkylamidů při oxidaci hydratovaných sloučenin obecného vzorce Ia na sloučeniny obecného vzorce III peroxidem vodíku.

Zastupuje