

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237061**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **429249**

(22) Data zgłoszenia: **13.03.2019**

(51) Int.Cl.

C07C 209/12 (2006.01)

C07C 211/63 (2006.01)

C07C 303/32 (2006.01)

(54) **2-Hydroksypropanosulfoniany**
[3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo]dimetyloamoniowe i sposób ich wytwarzania

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
21.09.2020 BUP 20/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
08.03.2021 WUP 05/21

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

ŁUKASZ LAMCH, Wrocław, PL

KAZIMIERA A. WILK, Wilczyce, PL

KAMILA WITEK, Bukownica, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Anna Meissner

PL 237061 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są 2-hydroksypropanosulfoniany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylodimetyloamoniowe i sposób ich wytwarzania.

Sposób wytwarzania 2-hydroksypropanosulfonianów [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylodimetyloamoniowych pozwala na otrzymanie cennych związków, należących do grupy surfaktantów amfoterycznych, prostą i dogodną metodą, prowadzącą do otrzymania czystych związków z wysoką wydajnością. Związki te, zawierające ugrupowania hydrofilowe, które stanowi jon obojnaczy, mogą znaleźć zastosowanie w produktach chemii gospodarczej oraz formulacjach kosmetycznych i farmaceutycznych.

Z opisu zgłoszenia patentowego nr US201781277 znane są 2-hydroksypropanosulfoniany [(3-alkanoilo amino)propylodimetyloamoniowe oraz 2-hydroksypropanosulfoniany (3-alkanoilopropylodimetyloamoniowe, pochodne *N,N*-dimetylotrimetylenodiaminy lub *N,N*-dimetylopropanoaminy, zawierające ugrupowanie hydrofilowe w postaci jonu obojnego. Reakcja czwartorzędowania odpowiednich półproduktów (alkilamidów lub alkiloestrów) solą sodową kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego prowadzona była typowo w środowisku wodnym z dodatkiem węglanu sodu przez 12–18 godzin w temperaturze 80–90°C. Według opisu patentowego związki te mogą być zastosowane jako składniki myjące w środkach chemii kosmetycznej i gospodarczej.

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.

Znana z publikacji J. Surfactant. Detergent., 2014, 17, 295 (Y. Wang i inni, „Effect of a Hydrophilic Head Group on Krafft Temperature, Surface Activities and Rheological Behaviors of Erucyl Amidobetaines”) metoda otrzymywania surfaktantów typu amidosulfobetain (z ugrupowaniem amidowym II-rzędowym w łączniku) polega na reakcji soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego z *N*-[3-(dimetyloamino)propylodimetyloamoniowym] *N*-erucyloamidem w mieszaninie izopropanol : woda (1:1, v/v) przy 25% nadmiarze soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego, w obecności NaOH jako katalizatora. Reakcję prowadzi się w temperaturze 78°C przez 12 godzin pod chłodnicą zwrotną, natomiast wydzielony uboczny chlorek sodu i nadmiar soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego usuwa się poprzez odparowanie rozpuszczalników, rozpuszczenie pozostałości w bezwodnym etanolu i filtrację. Otrzymany produkt oczyszcza się poprzez wytrącenie octanem etylu, filtrację i kilkukrotne przemycie octanem etylu.

Nie są znane z literatury przedmiotu 2-hydroksypropanosulfoniany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylodimetyloamoniowe o wzorze ogólnym 1, będące przedmiotem wynalazku.

Istotą wynalazku są 2-hydroksypropanosulfoniany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylodimetyloamoniowe o wzorze ogólnym 1, w których R oznacza prosty lub rozgałęziony łańcuch węglowodorowy zawierający od 8 do 20 atomów węgla, korzystnie od 10 do 18 atomów węgla, a także sposób ich wytwarzania.

Istotą wynalazku jest również sposób wytwarzania 2-hydroksypropanosulfonianów [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylodimetyloamoniowych 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 sól sodową kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego (1,25-krotny nadmiar w stosunku do 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu) wprowadza się do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, dodaje metanol i prowadzi reakcję w temperaturze 85–130°C, korzystnie 95–115°C, przez 48–72 godziny, korzystnie 54–66 godziny. Alternatywnym rozpuszczalnikiem podczas tego procesu może być mieszanina

izopropanol : woda (1:1, v/v). Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej z mieszaniny reakcyjnej usuwa się wytrącony osad produktu ubocznego (chlorku sodu) i nieprzereagowanej soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego, a następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem przy użyciu wyparki obrotowej. Otrzymany produkt surowy rozpuszcza się w bezwodnym etanolu, ponownie filtruje, a przesącz odparowuje na wyparce obrotowej do uzyskania stałej masy. Otrzymany produkt surowy oczyszcza się na drodze krystalizacji z rozpuszczalnika organicznego, korzystnie mieszaniny bezwodnego etanolu i octanu etylu, metanolu i octanu etylu lub metanolu i acetonitrylu w temperaturze poniżej 5°C, korzystnie około -20°C.

2-hydroksypropanosulfoniany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropyl]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 i dyspergowania mydeł wapniowych w środowisku wodnym oraz 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 formulacjach chemii gospodarczej, kosmetycznej i farmaceutycznej. Sposób wytwarzania 2-hydroksypropanosulfonianów [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowych charakteryzuje się prostotą oraz możliwością otrzymywania produktów o wysokiej czystości z dużymi wydajnościami. Z uwagi na pH-reaktywność (możliwość zmiany właściwości przy różnych wartościach pH) mogą stanowić składniki tzw. inteligentnych nośników substancji biologicznie aktywnych.

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 hydrofilowego oraz dobrej zdolności do dyspergowania mydeł wapniowych.

Przedmiot wynalazku objaśniony jest na przykładzie otrzymywania 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(tetrade cylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego, 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(oktylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego i 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(izoktylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego oraz na schematach reakcji, z których schemat reakcji 1 uwidacznia reakcję powstawania 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidów, a schemat reakcji 2 reakcję otrzymywania 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego.

P r z y k ł a d 1

W pierwszym etapie w celu otrzymania 3-(dimetyloamino)-*N*-tetrade cyllo-*N*-metylopropanamidu do kolby kulistej dwuszyjnej wprowadza się 11,37 g (0,05 mola) *N*-metylo-*N*-tetrade cyloaminy 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*-tetrade cyloaminy w mieszaninę 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*-tetrade cyllo-*N*-metylopropanamid z wydajnością 95,5% (15,59 g).

W drugim etapie w celu otrzymania 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(tetrade cylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, wprowadza się 13,06 g (0,04 mola) *N*-[3-(dimetyloamino)propyl]-*N*-metylotetrade cyloamidu, 9,83 g (0,05 mola) soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego i 200 cm³ metanolu. Następnie naczynie zamyka się szczelnie i ogrzewa przez 60 godzin w temperaturze 110°C na łaźni olejowej. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę reakcyjną poddaje się filtracji, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem przy użyciu wyparki obrotowej. Do uzyskanego produktu dodaje się 100 cm³ bezwodnego etanolu, ponownie sączy, a uzyskany roztwór odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości metanolu (około 25 cm³), dodaje octan etylu aż do pojawienia się trwałego zmętnienia (około 150 cm³), a następnie i 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. Otrzymuje się 15,67 g (84,3% 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, 31,84 i 53,63 mN/m.

Widmo ^1H NMR 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(tetradecylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego (roztwór w CDCl_3), δ [ppm] (wartość przesunięcia chemicznego względem standardu tetrametylosilanu): 0.85-0.91 [t, 3H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1.22-1.36 [m, 22H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 1.48-1.53 [m, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 2.55-2.68 [m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$]; 2.95-3.02 [t, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$]; 3.28-3.48 [m, 10H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}-$]; 3.85-3.85 [m, 2H, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SO}_3^-$]; 4.31-4.35 [m, 1H, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SO}_3^-$].

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. Reakcję prowadzi się do zaniku obecności *N*-metylo-*N*-oktyloaminy 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 92,1% (11,16 g).

W drugim etapie w celu otrzymania 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(oktylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, wprowadza się 9,70 g (0,04 mola) *N*-[3-(dimetyloamino)propyl]-*N*-metylooktyloamidu, 9,83 g (0,05 mola) soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego i 150 cm³ mieszaniny izopropanol : woda (1:1, v/v). Następnie naczynie zamyka się szczelnie i ogrzewa przez 72 godziny w temperaturze 85°C na łaźni olejowej. Następnie postępuje się jak w przykładzie 1. Otrzymaną, po odparowaniu bezwodnego etanolu, pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości etanolu (około 15 cm³), dodaje octan etylu aż do pojawienia się trwałego zmętnienia (około 120 cm³), a następnie i 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. Otrzymuje się 13,64 g (89,6% 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, 55,45 i 63,32 mN/m.

Widmo ^1H NMR 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(tetradecylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego (roztwór w CDCl_3), δ [ppm] (wartość przesunięcia chemicznego względem standardu tetrametylosilanu): 0.88-0.92 [t, 3H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$]; 1.21-1.34 [m, 10H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$]; 1.44-1.52 [m, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$]; 2.53-2.64 [m, 5H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$]; 2.98-3.01 [t, 2H, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$]; 3.25-3.45 [m, 10H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}-$]; 3.83-3.85 [m, 2H, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SO}_3^-$]; 4.31-4.34 [m, 1H, $-\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{SO}_3^-$].

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. Reakcję prowadzi się do zaniku obecności *N*-metylo-*N*-ikozyloaminy 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*-ikozylo-*N*-metylopropanamid z wydajnością 96,4% (19,75 g).

W drugim etapie w celu otrzymania 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(ikozylometyloamino)-3-oksopropyl]dimetyloamoniowego do naczynia, przeznaczonego do prowadzenia reakcji pod zwiększonym ciśnieniem, wprowadza się 16,39 g (0,04 mola) *N*-[3-(dimetyloamino)propyl]-*N*-metyloikozyloamidu, 9,83 g (0,05 mola) soli sodowej kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego i 200 cm³ metanolu. Następnie naczynie zamyka się szczelnie i ogrzewa przez 48 godzin w temperaturze 130°C na łaźni olejowej. Następnie postępuje się jak w przykładzie 1. Otrzymaną, po odparowaniu bezwodnego etanolu, pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości etanolu (około 30 cm³), dodaje acetonitryl aż

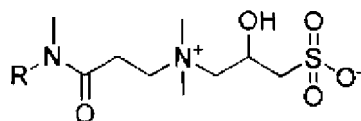
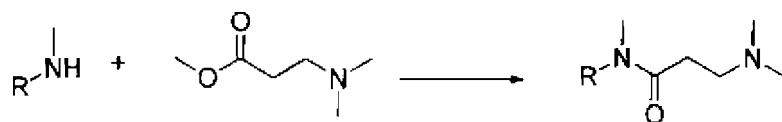
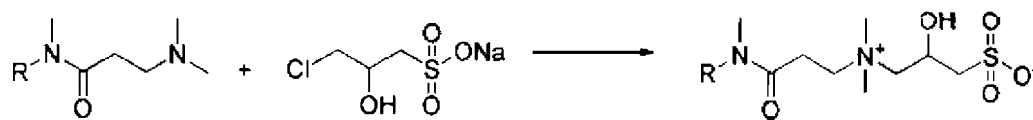
do pojawienia się trwałego zmętnienia (około 150 cm³), a następnie i pozostawia do krystalizacji w lodówce (temperatura 2–4°C) na co najmniej 24 godziny. Uzyskany produkt odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa zimnym acetonitrylem i pozostawia do wysuszenia w eksykatorze. Otrzymuje się 19,64 g (89,6% mas.) produktu w postaci białego ciała stałego.

Napięcie powierzchniowe dla 0,01% wag. roztworu w wodzie destylowanej w temperaturze 295 K wynosi 41,12 mN/m.

Widmo ¹H NMR 2-hydroksypropanosulfonianu [3-(tetradeeylometyloamino)-3-oksopropylo]dimetyloamoniowego (roztwór w CDCl₃), δ [ppm] (wartość przesunięcia chemicznego względem standardu tetrametylosilanu): 0.89-0,91 [t, 3H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 1.21-1.34 [m, 34H, -N(CH₃)CH₂CH₂-(CH₂)₁₇CH₃]; 1.44-1.50 [m, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 2.51-2.62 (m, 5H, -CH₂CH₂CON(CH₃)CH₂-]; 2.97-3.02 [t, 2H, -N(CH₃)CH₂CH₂(CH₂)₁₇CH₃]; 3.29-3.41 [m, 10H, -CH₂CH₂N⁺(CH₃)₂CH₂CH-]; 3.82-3.85 [m, 2H: -N⁺CH₂CH(OH)CH₂SO₃⁻]; 4.32-4.34 [m, 1H; -N⁺CH₂CH(OH)CH₃SO₃⁻].

Zastrzeżenia patentowe

1. 2-hydroksypropanosulfoniany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo]dimetyloamoniowe, o wzorze ogólnym 1, w których R oznacza prosty lub rozgałęziony, nasycony lub nienasycony, korzystnie nasycony łańcuch węglowodorowy zawierający od 7 do 19 atomów węgla, korzystnie od 9 do 17 atomów węgla.
2. Sposób wytwarzania 2-hydroksypropanosulfonianów [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 18 atomów węgla, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu solą sodową kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego prowadzi się w środowisku niskocząsteczkowego alkoholu i otrzymuje 2-hydroksypropanosulfonian 3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo]dimetyloamoniowy, a otrzymany surowy produkt oczyszcza się poprzez krystalizację.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-tetradeocylo-*N*-metylopropanamidu solą sodową kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego prowadzi się w środowisku niskocząsteczkowego alkoholu, korzystnie metanolu, lub mieszaniny izopropanol – woda (1:1, v.v.).
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu solą sodową kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego prowadzi się przez 48–72 godziny, korzystnie 54–66 godziny.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że kwaternizację 3-(dimetyloamino)-*N*-alkilo-*N*-metylopropanamidu solą sodową kwasu 3-chloro-2-hydroksypropanosulfonowego prowadzi się w temperaturze 85–130°C, korzystnie 95–115°C.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że 2-hydroksypropanosulfoniany [3-(alkilometyloamino)-3-oksopropylo]dimetyloamoniowe oczyszcza się na drodze krystalizacji z rozpuszczalnika organicznego, korzystnie mieszaniny bezwodnego etanolu i octanu etylu, metanolu i octanu etylu lub metanolu i acetonitrylu.
7. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że krystalizację 2-hydroksypropanosulfonianów [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**