

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

114562

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 19.01.77 (P. 195431)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.07.79

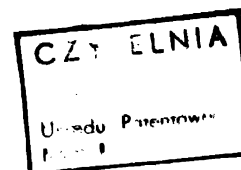
Opis patentowy opublikowano: 31.05.1982

Int. Cl².

C07D 213/16

C07D 213/89

C07D 215/06



Twórcy wynalazku: Romuald Skowroński, Krzysztof Gwoździński, Janusz Skolimowski

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

Sposób otrzymywania nowych rodników nitroksylowych pochodnych piperydyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych rodników nitroksylowych pochodnych piperydyny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2 lub 4, ewentualnie w postaci N-tlenków o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3 albo w postaci mieszaniny z N-tlenkami. Związki te mogą być stosowane jako wzorce do badania rozdzielczości spektrometrów elektronowego rezonansu paramagnetycznego.

Wiadomo, że drogą utleniania 2,2,6,6-czterometylopiperydonu-4 kwasem m-chloronadbenzoesowym (K. Tokumaru, H. Sekuragi, O. Simamura, Tetrahedron Letters 52, 3945 [1964]; Chapelet-Letourneux, H. Lemaire, A. Rassat, Bulletin de la Société Chimique de France 3283 [1965]; T. Toda, E. Mori, K. Murayama, Bulletin of the Chemical Society of Japan 45, 1904 [1972]); nadmanganianem potasu w środowisku alkalicznym (N.M. Dupeyre, A. Rassat, Tetrahedron Letters 1839 [1975]; nadtlenkiem wodoru w obecności wolframanu sodowego i wersenianu sodowego (E.G. Rosantsev, Izvestia Akademii Nauk SSSR, seria chemiczka, 2218 [1964]) albo nadtlenkiem wodoru w obecności kwasu fosforowolframowego (R. Brière, H. Lemaire, A. Rassat, Bulletin de la Société Chimique de France 3273 [1965]) otrzymuje się rodnik nitroksylowy, 2,2,6,6-czterometylopiperydon-4-oksyl-1.

Wiadomo również, że pirydynę i 4-nitrochinolinę można utleniać za pomocą nadtlenku wodoru w obecności wolframanu sodowego i wersenianu sodowego do odpowiednich N-tlenków (M. Hamana, S. Nomura, T. Kawakita, Yakugaku Zasshi 91, 134 [1971]).

Rodniki nitroksylowe, zawierające w swej cząsteczce równocześnie układ heterocykliczny i heteroaromatyczny oraz rodniki nitroksylowe tego typu w postaci N-tlenków, nie były natomiast dotychczas znane.

Stwierdzono, że drogą wytworzenia działaniem związku metaloorganicznego, jak amidek litu, sodu lub potasu, t-butylohit, izopropylolit, fenylosód, fenylopotas, bromek lub chlorek etylomagnezowy, bromek lub chlorek izopropylomagnezowy, a zwłaszcza n-butylohit albo dwuizopropylaminolit, na 2-, 3- lub 4-pikolinę albo na 2-metylochinionę i następnej reakcji wytworzonego pikililo- lub chinaldynolitu z 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 oraz utleniania otrzymanego w ten sposób nowego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza

grupę o wzorze 2 lub 4, za pomocą wskazanych wyżej środków utleniających, można uzyskać wspomniane na wstępie nowe rodniki nitroksylowe o cennych właściwościach, przy czym w zależności od zastosowanych utleniaczy można prowadzić reakcję w sposób selektywny, uzyskując nowe rodniki nitroksylowe o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2 lub 4, ewentualnie w postaci N-tlenków o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3 bądź też w postaci mieszaniny z N-tlenkami.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe rodniki nitroksylowe o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2, działając na 2- lub 4-pikolinę n-butylolem i poddając uzyskany 2- lub 4-pikolilolit reakcji 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4, a następnie utleniając wytworzony nowy związek o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, kwasem m-chloronadbenzoesowym lub nadmanganianem potasu w środowisku alkalicznym.

Nowe rodniki nitroksylowe pochodne 3-pikoliny otrzymuje się sposobem według wynalazku, działając na 3-pikolinę dwuizopropylloaminolitem i poddając uzyskane 3-pikolilolit reakcji z 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4, a następnie utleniając wytworzony nowy związek o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, kwasem m-chloronadbenzoesowym lub nadmanganianem potasu w środowisku alkalicznym.

Utleniając natomiast wyżej wymienione związki o wzorze 5, pochodne 2-, 3- lub 4-pikoliny, nadtlaniem wodoru w obecności wolframanu sodowego i wersenianu sodowego, otrzymuje się nowe rodniki nitroksylowe w postaci N-tlenków o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3, a prowadząc reakcję utleniania określonych wyżej związków o wzorze 5 za pomocą nadtlenu wodoru w obecności kwasu fosforowolframowego – uzyskuje się nowe rodniki nitroksylowe o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2, w mieszaninie z rodnikami nitroksylowymi w postaci N-tlenków o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3.

Nowe rodniki nitroksylowe pochodne chinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 4, otrzymuje się z kolei sposobem według wynalazku, działając na 2-metylochinolinę n-butylolem i poddając uzyskany 2-chinaldynolit reakcji z 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4, a następnie utleniając wytworzony nowy związek o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 4, kwasem m-chloronadbenzoesowym.

Omawiane nowe związki wykazują w sposób nieoczekiwany własność nadsubtelnego rozszczepienia w widmie elektronowego rezonansu paramagnetycznego, nie wykazywaną przez znane dotychczas rodniki nitroksylowe, dzięki czemu mogą być stosowane jako szczególnie czułe wzorce do badania rozdzielczości spektrometrów elektronowego rezonansu paramagnetycznego dla celów uzyskania konstrukcji tego typu aparatów o wyższych parametrach użytkowych.

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

Przykład I. Do 0,5 mola n-butylolitu, rozpuszczonego w 250 częściach objętościowych roztworu tetrahydrofuranheksan, dodaje się 0,55 mola 2-pikoliny. Do otrzymanego roztworu 2-pikolilolitu dodaje się z kolei 0,25 mola 2,2,6,6-czterometylopiperydonu-4, rozpuszczonego w 50 częściach objętościowych tetrahydrofuranu. Po upływie 1–2 godzin dodaje się do masy reakcyjnej lodu celem wydzielenia otrzymanej aminy.

Następnie ekstrahuje się całość eterem, odrzuca warstwę wodną, a z ekstraktu usuwa eter. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 10% kwasie octowym, po czym oczyszcza się ją węglem aktywowanym i filtruje. Przesącz alkalizuje się wodorotlenkiem sodowym do pH 7–8, a powstały osad filtruje i krystalizuje z benzyny. Otrzymuje się z wydajnością 77% 4-(2-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4 w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 81–82°.

Do 0,001 mola otrzymanego opisanym wyżej sposobem 4-(2-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4, rozpuszczonego w 10 częściach objętościowych wody, dodaje się 0,07 części wagowych wolframanu sodowego i taką samą ilość wersenianu sodowego oraz 2 części objętościowe 30% nadtlenu wodoru. Całość po odstawieniu na 3–5 dni wysyca się chlorkiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się za pomocą bezwodnego siarczanu sodowego. Po usunięciu chloroformu otrzymuje się z wydajnością 80% 4-(2-pikolilo-N-tlenek)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4-oksyl-1 w postaci różowopomarańczowego proszku o temperaturze topnienia 200–201°.

Przykład II. Do 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie I 4-(2-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4, rozpuszczonego w 50 częściach objętościowych eteru, dodaje się 0,0015 mola kwasu m-chloronadbenzoesowego w 50 częściach objętościowych eteru i odstawia całość po wymieszaniu na 2–3 dni,

Następnie filtruje się i przesącz przemywa czterokrotnie porcjami po 25 części objętościowych nasyconego węglanu sodowego, a na końcu – 25 częściami objętościowymi nasyconego roztworu chlorku sodowego. Przemyty przesącz suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i usuwa eter. Otrzymuje się z wydajnością 82% 4-(2-piko-

lilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol- 4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 101–102°.

Przykład III. Do 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie I 4-(2-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4, rozpuszczonego w 10 częściach objętościowych wody, dodaje się 20 części wagowych kwasu fosforowolframowego oraz 2 części objętościowe 30% nadtlenu wodoru i odstawia całość na 1–2 dni. W dalszym ciągu postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymany produkt poddaje się chromatograficznemu rozdzielaniu, uzyskując z wydajnością 34% 4-(2-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol- 4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 101–102° oraz z wydajnością 25% 4-(2-pikolilo-N-tlenek)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol- 4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 200–201°.

Przykład IV. Do 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie I 4-(2-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4, rozpuszczonego w 10 częściach objętościowych wody, dodaje się 0,25 części wagowych nadmanganianu potasowego i odstawia całość na 3–4 dni, a następnie poddaje filtracji. Przesącz ekstrahuje się eterem i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Po usunięciu eteru otrzymuje się z wydajnością 27% 4-(2-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol- 4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 101–102°.

Przykład V. Do 0,05 mola dwuizopropyloaminolitu, rozpuszczonego w mieszaninie w stosunku 1:1 sześciometyloamidu kwasu fosforowego i tetrahydrofuranu, dodaje się 0,55 mola 3-pikoliny. Do otrzymanego roztworu 3-pikolilolitu dodaje się z kolei 0,25 mola 2,2,6,6-czterometylopiperydonu-4 i prowadzi proces w dalszym ciągu sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się z wydajnością 60% 4-(3-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydanol-4 w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 155–156°.

0,001 mola otrzymanego opisanym wyżej sposobem 4-(3-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie I utlenianiu nadtlakiem wodoru w obecności wolframianu sodowego i wersenianu sodowego. Otrzymuje się z wydajnością 30% 4-(3-pikolilo-N-tlenek)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku.

Przykład VI. 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie V 4-(3-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie II utlenianiu kwasem m-chloronadbenzoesowym. Otrzymuje się z wydajnością 50% 4-(3-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydnol- 4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku.

Przykład VII. 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie V 4-(3-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie III utlenianiu nadtlakiem wodoru w obecności kwasu fosforowolframowego. Po chromatograficznym rozdzielaniu produktów otrzymuje się z wydajnością 22,5% 4-(3-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4 -oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku oraz z wydajnością 25% 4-(2-pikolilo-N-tlenek)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4-oksyl-1.

Przykład VIII. 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie V 4-(3-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie IV utlenianiu nadmanganianem potasowym w środowisku alkalicznym. Otrzymuje się z wydajnością 26,5% 4-(3-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4-oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku.

Przykład IX. Do 0,5 mola n-butylo-litu, rozpuszczonego w 250 częściach objętościowych tetrahydrofuranu dodaje się 0,55 mola 4-pikoliny. Do otrzymanego roztworu 4-pikolilolitu dodaje się 0,25 mola 2,2,6,6-czterometylopiperydonu-4, rozpuszczonego w 50 częściach objętościowych tetrahydrofuranu, a do całości dodaje się po upływie 1–2 godzin lodu celem wydzielenia otrzymanej aminy.

Następnie ekstrahuje się całość eterem, odrzuca warstwę wodną, a z ekstraktu usuwa eter i ślady 4-pikoliny. Otrzymuje się z wydajnością 84% 4-(4-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4 w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 162–163°.

0,001 mola otrzymanego opisanym wyżej sposobem 4-(4-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie I utlenianiu nadtlakiem wodoru w obecności wolframianu sodowego i wersenianu sodowego. Otrzymuje się z wydajnością 30% 4-(4-pikolilo-N-tlenek)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4- oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 246–250° z rozkładem.

Przykład X. 0,001 mola otrzymanego sposobem w przykładzie IX 4-(4-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie II utlenianiu kwasem m-chloronadbenzoesowym. Otrzymuje się z wydajnością 39% 4-(4-pikolilo)- 2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4- oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 151–152°.

Przykład XI. 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie IX 4-(4-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie III utlenianiu nadtlakiem wodoru w obecności kwasu fosforowolframowego. Po chromatograficznym rozdzieleniu otrzymuje się z wydajnością 23% 4-(4-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4- oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 151–152° oraz z wydajnością 34% 4-(4-pikolilo-N-tlenek)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4- oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 246–248°.

Przykład XII. 0,001 mola otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie IX 4-(4-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie IV utlenianiu nadmanganianem potasowym w środowisku alkalicznym. Otrzymuje się z wydajnością 12% 4-(4-pikolilo)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4- oksyl-1 w postaci pomarańczowego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 151–152°.

Przykład XIII. Do 0,5 mola n-butyloplitu, rozpuszczonego w 250 częściach objętościowych układu rozpuszczającego tetrahydrofuran-heksan dodaje się 0,5 mola 2-metylochinoliny. W dalszym ciągu postępuje się sposobem opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się z wydajnością 72% 4-(2-chinaldino)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4 w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 121–122°.

0,001 mola otrzymanego opisanym wyżej sposobem 4-(2-chinaldino)-2,2,6,6-czterometylopiperydynolu-4 poddaje się sposobem opisanym w przykładzie II utlenianiu kwasem m-chloronadbenzoesowym. Otrzymuje się z wydajnością 53% 4-(2-chinaldino)-2,2,6,6-czterometylopiperydynol-4-oksyl-1 o temperaturze topnienia 117–119°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych rodników nitroksylowych pochodnych piperydiny o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2 lub 4, ewentualnie w postaci N-tlenków o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3 albo w postaci mieszaniny z N-tlenkami, na drodze działania związkiem metaloorganicznym na metylową pochodną związku heterocyklicznego i następnego utleniania uzyskanego związku, **znamienny tym**, że na 2-, 3- lub 4-pikolinę albo na 2-metylochinolinę działa się związkiem metaloorganicznym, korzystnie n-butyloplitem lub dwuizopropyloaminolitem, a na uzyskany pikolilo- lub chinaldynolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i poddaje wytworzony związek o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2 lub 4, procesowi utleniania.

2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że na 2- lub 4-pikolinę działa się n-butyloplitem, a na uzyskany 2- lub 4-pikolilolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, kwasem m-chloronadbenzoesowym lub nadmanganianem potasu w środowisku alkalicznym, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2.

3. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że na 2- lub 4-pikolinę działa się n-butyloplitem, a na uzyskany 2- lub 4-pikolilolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, za pomocą nadtlaku wodoru w obecności wolframanu sodowego i wersenianu sodowego, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3.

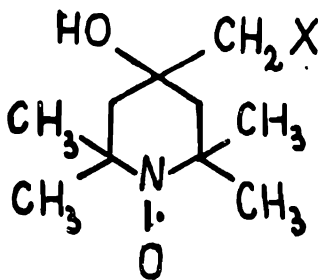
4. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że na 2- lub 4-pikolinę działa się n-butyloplitem, a na uzyskany 2- lub 4-pikolilolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, za pomocą nadtlaku wodoru w obecności kwasu fosforowolframowego, otrzymując związki o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2 i grupę o wzorze 3.

5. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że na 3-pikolinę działa się dwuizopropyloaminolitem, a na uzyskany 3-pikolilolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, kwasem m-chloronadbenzoesowym lub nadmanganianem potasu w środowisku alkalicznym, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2.

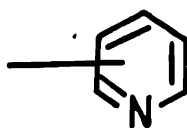
6. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że na 3-pikolinę działa się dwuizopropyloaminolitem, a na uzyskany 3-pikolilolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, za pomocą nadtlaku wodoru w obecności wolframanu sodowego i wersenianu sodowego, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 3.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że na 3-pikolinę działa się dwuizopropylaminolitem, a na uzyskany 3-pikolilolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 2, za pomocą nadtlenu wodoru w obecności kwasu fosforowolframowego, otrzymując związki o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 2 i grupę o wzorze 3.

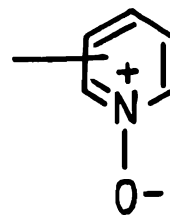
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny** tym, że na 2-metylocholinę działa się n-butyloitem, a na uzyskany 2-chinaldynolit działa się 2,2,6,6-czterometylopiperydonem-4 i prowadzi proces utleniania wytworzonego związku o ogólnym wzorze 5, w którym Y oznacza grupę o wzorze 4, za pomocą kwasu m-chloronadbenzoesowego, otrzymując związek o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze 4.



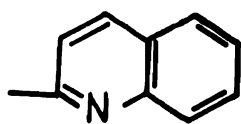
WZÓR 1



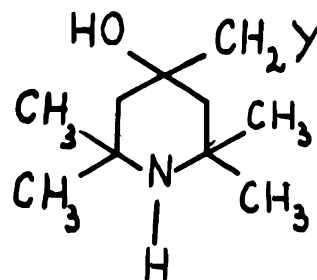
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5