

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D211/70

C07D211/94

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00803344.7

[43] 公开日 2002 年 6 月 5 日

[11] 公开号 CN 1352633A

[22] 申请日 2000.1.31 [21] 申请号 00803344.7

[30] 优先权

[32] 1999.2.5 [33] CH [31] 219/99

[32] 1999.3.16 [33] CH [31] 484/99

[86] 国际申请 PCT/EP00/00733 2000.1.31

[87] 国际公布 WO00/46202 英 2000.8.10

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.1

[71] 申请人 西巴特殊化学品控股有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 R·霍默拉德 B·西本哈尔

B·卡萨格兰德

H·斯泰纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

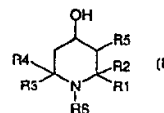
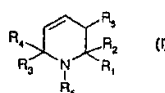
代理人 邵红

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 通过 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四烷基吡啶制备 2,2,6,6-四烷基哌啶-1-氧基的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种从式 II 所示化合物制备式 I 所示化合物的方法, 式(I)中 R₁、R₂、R₃和 R₄是各自独立的 C₁-C₄烷基; R₅是 H 或 CH₃; R₆是 H 或 C₁-C₁₈烷基, 该方法包括在高于 150℃ 的温度下在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上以 a1) 水溶液或悬浮液的形式; 或者 a2) 与水蒸气一起的雾化熔化物的形式将式(II)所示化合物脱水。本发明还涉及一种方法, 在该方法中式 I 所示化合物先被水合, 然后被氧化为对应的 N-氧基。

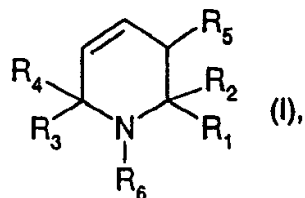


ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

权 利 要 求 书

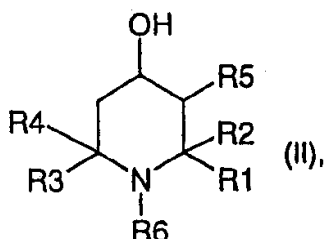
1. 一种从式 II 化合物制备式 I 化合物的方法



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 各自独立为 C_1 - C_4 烷基;

5 R_5 是 H 或 CH_3 ; 和

R_6 是 H 或 C_1 - C_{18} 烷基;



它包括在高于 $150^\circ C$ 的温度下, 在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

a1) 以水溶液或悬浮液的形式, 或者

10 a2) 以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

将式(II)化合物脱水。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 R_1 - R_4 中至少一个是乙基或丙基, 且其余的 R_1 - R_4 是甲基。

3. 权利要求 1 的方法, 其中 R_6 是氢或者 C_1 - C_4 烷基。

15 4. 权利要求 1 的方法, 用于从 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶制备 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶(THTMP)。

5. 权利要求 1 的方法, 其中金属氧化物或半金属氧化物是 Al_2O_3 、 SiO_2 、 SiO_2 - Al_2O_3 凝胶或者共凝胶(cogels)、片状硅酸盐或沸石。

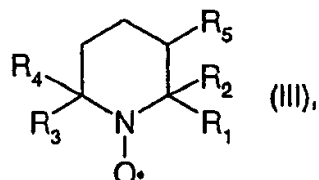
20 6. 权利要求 1 的方法, 其中在加入离析物期间水蒸气与式 II 化合物之比是 1-50 mol 水蒸气/mol 离析物。

7. 权利要求 1 的方法, 其中反应器内的温度是 225 - $350^\circ C$ 。

8. 权利要求 1 的方法, 其中反应器内的压力是 1000-5000 百帕。

9. 权利要求 1 的方法, 它包括将熔化物喷淋进反应器并加入水蒸气来连续地进行所述方法。

10. 一种制备式 III 化合物的方法



5 它包括在第一步骤 A) 中, 在高于 150°C 的温度下, 在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

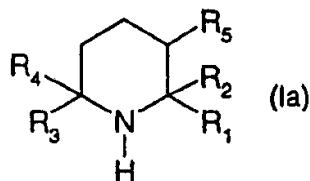
a1) 以水溶液或悬浮液的形式; 或者

a2) 以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

对式(II)化合物进行水合, 其中 R₆ 是氢;

10 在第二步骤 B) 中, 在水合催化剂存在下, 连续或间歇地对所得的式(I)化合物进行水合;

在第三步骤 C) 中, 用氧化剂将所得的式(Ia)所示水合产物氧化成式(III)化合物。



11. 权利要求 10 的制备 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)的方法, 其包括在第一步骤 A) 中, 在高于 150°C 的温度下, 在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

a1) 以水溶液或悬浮液的形式, 或者

a2) 以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

对 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶进行水合;

20 在第二步骤 B) 中, 在水合催化剂存在下, 连续或间歇地对所得 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶(THTMP)进行水合;

在第三步骤 C) 中, 用氧化剂将所得 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化成 2,2,6,6-

四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)。

12. 权利要求 10 的方法, 它包括在二烷基酰胺存在下进行所述氧化步骤。

13. 在水或水蒸气存在下, 金属氧化物或半金属氧化物催化剂在式(II)化合物的催化脱水中的用途。

14. 二烷基酰胺在使用过氧化氢将式(Ia)的水合化合物氧化成式(III)化合物时的用途。

说明书

通过 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四烷基吡啶制备
2,2,6,6-四烷基哌啶-1-氧基的方法

5

技术领域

本发明涉及一种通过对应的 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四烷基吡啶制备 2,2,6,6-四烷基哌啶-1-氧基如 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)的方法,后者是在水存在下,于金属氧化物或半金属氧化物催化剂上由 4-羟基-2,2,6,6-四烷基哌啶在气相中脱水得到的。本发明的其它目的是金属氧化物或半金属氧化物催化剂使 4-羟基-2,2,6,6-四烷基哌啶脱水的应用,以及二烷基酰胺在氧化生成相应的 N-氧基的过程中的用途。

10

背景技术

四烷基哌啶-1-氧基,特别是 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基是具有广泛用途的产品,它可被用作如苯乙烯或丙烯酸酯蒸馏和提纯过程中的阻聚剂。

15

它们通常是由相应的胺经氧化得到的。

20

由文献可知,由相应的仲胺经氧化可合成 N-氧基,这些文献还介绍了各种氧化剂。例如,在 EP-A-0 157 738 中是采用有机过氧化物进行氧化的。在 J. Org. Chem. 1947 年 39 期的第 2356-2360 页中介绍了将 3-氯苯甲酸作为合适的氧化剂使用。过氧化氢与不同的催化剂结合后也是合适的氧化剂。这一点特别在 GB 1 199 351 或者在 EP-A-0 574 667 中有公布。依照 EP-A-0 866 060,甚至可以在碱土盐或碱土氢氧化物存在下,将烯属不饱和化合物 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶氧化成 N-氧基,且双键不发生反应。

25

虽然氧化步骤已被研究透彻,并且能以工业规模中较为经济地实现,但是如何提供中间产物的问题仍未能圆满解决。尤其当从 4-

羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶(它在工业上易于获得)开始时,脱水生成1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶的步骤是一个只有在大量过量的浓硫酸存在下才能顺利进行的加工步骤[E. Fischer, Chem. Ber. 16, 1604(1883)].而大量酸的处理在生态方面又是问题。

5 EP-A-0 894 790 描述了一种方法,它是在固体酸催化剂存在下,于气相中在高温下进行脱水。温度高于 300℃,且在该温度下不再添加其它物质,将离析物铺置于催化剂上。

当加入氢氧化钠溶液后,经过一定时间合适的催化剂会显示出pH值变化了0.5到2个单位。经过大约1周的诱发期,收率据说为
10 70%或82%。

令人吃惊的是,现在人们发现可以在水或水蒸气存在下,于金属或金属氧化物催化剂上将4-羟基-2,2,6,6-四烷基哌啶气相脱水生成1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四烷基吡啶,该过程具有极佳的效果。

如果脱水是在水存在下于金属或金属氧化物催化剂上进行的,
15 那么从一开始就具有充分的催化效果,从而不存在诱导期。酸强度是就地通过作为催化剂改性剂的水或水蒸气调节的。催化剂被水或水蒸气连续不断地提纯,因此几千个小时的停留时间并不会使其活性变差。

反应温度甚至可以降至300℃以下。

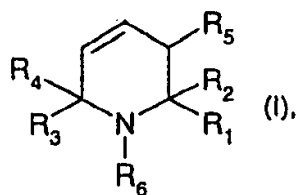
20

发明内容

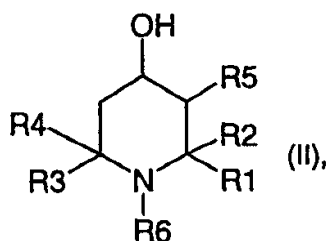
本发明提供了简单、有效、低成本、同时不影响生态环境的大规模合成工艺,例如从4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶制备中间体1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶,并由此也提供了从容易获得的碱性物质制
25 备TEMPO的工艺。

用于4-羟基-2,2,6,6-四烷基哌啶脱水的本工艺可获得高收率,它可连续进行,也可间歇进行,能获得高纯度的中间产物。

一方面,本发明涉及从式II化合物制备式I化合物:



其中 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 是各自独立的 C₁-C₄ 烷基；
 R₅ 是 H 或 CH₃； 和
 R₆ 是 H 或 C₁-C₁₈ 烷基；



5

它包括在高于 150℃ 的温度下，在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

a1) 以水溶液或悬浮液的形式； 或者

10 a2) 以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

将式(II)化合物脱水。

C₁-C₁₈ 烷基是，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、十二烷基或十八烷基。烷基可以是线性的或者支链的。

在本发明的优选实施方案中，R₁-R₄ 中至少有一个是乙基或丙基，其余的 R₁-R₄ 是甲基。

15

R₆ 优选是氢或者 C₁-C₄ 烷基，特别优选是氢。

从 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶制备 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶(THTMP)的优选工艺包括在高于 150℃ 的温度下在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

20

a1) 以水溶液或悬浮液的形式； 或者

a2) 以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

将 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶脱水。

5 合适的催化剂是 Al_2O_3 凝胶或 SiO_2 凝胶、 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 共凝胶 (cogels)、以及 $\text{SiO}_2\text{-ZrO}_2$ 、 $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ 、 $\text{SiO}_2\text{-MgO}$ 共凝胶或者它们的混合物。片状硅酸盐也是合适的催化剂，如膨润土、蒙脱石、海泡石，以及天然和合成沸石或多孔玻璃。

优选采用的是 Al_2O_3 、 SiO_2 、 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 共凝胶、片状硅酸盐或沸石，特别优选的是 Al_2O_3 和 $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ 共凝胶。

10 对于脱水工序，除了离析物之外，加入一定量的水是非常重要的。可以采取不同的方式加入水，这取决于反应器类型(连续或间歇操作)和所选的离析物的加入类型(水溶液或熔化物)。

还可以用悬浮剂代替溶液，它包含以浆液形式存在的离析物的未溶解部分。

15 若制备离析物的水溶液，则其含量范围从 1%(重量)到在相应的温度和压力下的饱和点。溶液可从室温到不超过约 100°C 的温度范围进行制备，并可随后被加入反应器。

20 例如，离析物水溶液的加入优选是在相应温度下于大约 1%(重量)到大约 60%(重量)的水溶液中进行，特别优选是在室温下于 1-15%(重量)溶液中进行，最优选是在室温下于 5-14%(重量)溶液中进行。

若以摩尔量来表示，那么在加入离析物期间水蒸气与式 II 化合物之比是 1-50 mol 水蒸气/mol 离析物，特别优选是 2-30 mol 水蒸气/mol 离析物，最优选是 5-20 mol 水蒸气/mol 离析物。

25 若加入水蒸气，那么温度可从 100°C 到 600°C 。优选范围为 200°C - 500°C ，特别优选范围为 250°C - 400°C 。可采用已知方法加入到反应器内。合适的计量泵和阀可经商业获得。

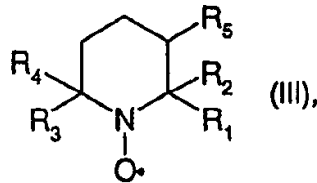
反应器内的温度为 $225\text{-}350^\circ\text{C}$ ，特别优选为 $250\text{-}300^\circ\text{C}$ ，最优选为 $260\text{-}290^\circ\text{C}$ 。

依据温度的值，在反应器内可获得相应的压力。反应器内的压力通常为 500-10000 百帕，优选为 1000-5000 百帕，特别优选为 1000-2000 百帕。

5 本工艺的优选实施案包括将熔化物喷淋进反应器并向反应器内加入水蒸气来连续地进行本工艺。

可用已知方法将催化剂放在反应器内。例如，在间歇操作中可以在溶剂中以浆液的形式存在，在连续操作中可以被固定在反应器内，随析物或水蒸气一起流动(flowed through)。

本发明还涉及制备式 III 化合物的方法



10 它包括在第一步骤 A)中，在高于 150°C 的温度下，在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

a1)以水溶液或悬浮液的形式；或者

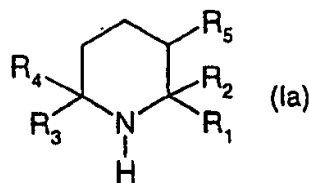
a2)以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

对式(II)化合物进行水合，

15 式(II)中 R₆ 是氢；

在第二步骤 B)中，在水合催化剂存在下，连续或间歇地对所得的式(I)化合物进行水合；

在第三步骤 C)中，用氧化剂将所得的式(Ia)所示水合产物氧化成式(III)化合物。



20 制备 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)的优选工艺包括在第一步骤 A)中，在高于 150°C 的温度下，在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

a1)以水溶液或悬浮液的形式; 或者

a2)以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

对 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶进行水合;

在第二步骤 B)中, 在水合催化剂存在下, 连续或间歇地对所得 1,2,3,6-

5 四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶(THTMP)进行水合;

在第三步骤 C)中, 用氧化剂将所得 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化成 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO).

式(I)化合物的水合, 特别是 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶(THTMP)的水合是通过本身已知的方法来进行的。例如, 水合可以在镍催化剂上连续地在气相中进行。被水合的产物不必预先提纯, 并可加入残余的水。这样的连续水合工艺对于本领域技术人员是已知的, 且在“Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium, F. Zymalkowski, 1965, Ferdinand Enke Verlag Stuttgart”中有描述。

15 镍催化剂上的连续水合典型的是在大约 90-150°C 温度范围内进行的, 通常使用镍骨架催化剂(Al_2O_3 -或如 SiO_2 底物上的镍)。收率在正常情况下非常高, 一般为 96-98%。

也可以间歇进行水合, 例如在 Pd/C 或 Pt/C 催化剂存在下进行。这样的水合工艺对于本领域技术人员是已知的, 并且特别在“Hydrogenation Methods, Paul N. Rylander, 1985, Academic Press”中有描述。

在间歇水合的情况下, 具有代表性的工艺参数是: 温度范围为 30-100°C、氢气压力约 50 巴、通常采用缚在载体材料上的 Pd-或 Pt-催化剂。离析物与催化剂之比一般为 50-1000 g/g。

25 正如上面已经提到的, 氧化步骤 C)从文献可知, 并且与不同的氧化剂一起被描述, 如叔丁基过氧化氢、3-氯过苯甲酸。在一定程度上是由于成本, H_2O_2 特别适合作为在工艺规模中应用的氧化剂, 正如特别在 EP-A-0 574 667 中所公开的。在现有技术水平已知的工艺

中也使用了其它催化剂，如果没有这些催化剂那么反应时间将需要几天。所用催化剂主要是过渡金属化合物，如钨酸钠、钨酸铵(如 GB 1 199 351)或者钨酸磷(Bull. Soc. Chim. Fr. 11, 3273(1965))，不过也使用含钛化合物(EP 488 403)或碱土金属盐(EP 0 866 060)。钨酸盐主要与乙二胺四乙酸(EDTA)的盐结合使用。

5 优选工艺是其中氧化步骤在二烷基酰胺存在下进行的工艺。

令人惊讶的是，发现加入 1-20 mol%的二烷基酰胺，如二甲基甲酰胺(DMF)，可显著加速 2,2,6,6-四烷基哌啶与过氧化氢的氧化。例如，在加入 DMF 的情况下，经过几小时以后 2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)已经完全反应为 TEMPO 了。而没有加入 DMF 的情况下，即使经过 10 24 小时反应时间以后仍然残留了大部分 TMP 没有反应。

合适的二烷基酰胺选自 C_1-C_8 二烷基酰胺，优选的是选自 C_1-C_4 二烷基酰胺，特别优选的是选自二甲基酰胺或二乙基酰胺。

酰胺优选的是选自 C_1-C_{12} 酸，特别优选的是选自 C_1-C_6 酸，最优选是选自二烷基乙酰胺和二烷基甲酰胺。

特别合适的二烷基酰胺是 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和 N,N-二甲基乙酰胺。

二烷基酰胺优选使用的是 1-10 mol%，特别优选使用的是 2-5 mol%。

20 制备 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)的特别优选工艺包括在第一步骤 A)中，在高于 150℃ 的温度下，在金属氧化物或半金属氧化物催化剂上

a1)以水溶液或悬浮液的形式；或者

a2)以与水蒸气一起的雾化熔化物的形式

25 对 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶进行水合；

在第二步骤 B)中，在水合催化剂存在下，连续或间歇地对所得 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶(THTMP)进行水合；

在第三步骤 C)中，在二烷基酰胺存在下，用氧化剂将所得 2,2,6,6-四

甲基哌啶氧化成 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)。

本发明还涉及当用过氧化氢将式(Ia)化合物氧化成式(III)化合物时二烷基酰胺的应用。

5 本发明的另一目的是在水或水蒸气存在下，金属氧化物或半金属氧化物催化剂对式(II)化合物催化脱水的用途。

下面的实施例用来举例说明本发明。

具体实施方式

A)脱水的实施例

10 实施例 A1: 以实验室规模将 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶脱水生成 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶

将 5ml Al_2O_3 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵和带冷阱的收集器。在烘箱内将反应器加热到 275-300℃。在此温度下，用泵以 8 ml/小时的速度将 13%(重量)的 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶水溶液(去离子水)连续地加入反应器。经 6-20 小时的时间间隔后，将产物溶液的两相转移入 500 ml 分液漏斗并进行分离。两次用 15 二乙醚将水相摇出，将有机相合并，在旋转式汽化器中汽提出高度挥发性产物和溶剂。粗品 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶的收率为 79%，以 93%纯度的黄色油的形式存在。

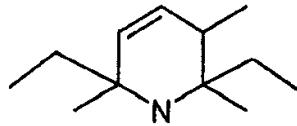
20

实施例 A2: 以中试规模从 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶生成 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲基吡啶

25 装备由可加热的圆柱形反应容器组成，它装有 800 ml 的 Al_2O_3 催化剂，并被加热到 270-280℃。在顶部有一个入口，通过该入口经可加热进料口以 150-400 ml/小时的速度加入 4-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶熔化物。在另一个进料口，在即将进入反应管之前，向熔化物中加入 280℃的过热水蒸汽。在位于底部的反应器出口处，有一个带产物收集器的冷凝器。经相分离后，生成粗品 1,2,3,6-四氢-2,2,6,6-四甲

基吡啶, 收率为 73-80%, 含量大于 85%。

实施例 A3: 以实验室规模将 4-羟基-2,6-二乙基-2,3,6-三甲基哌啶脱水生成 1,2,3,6-四氢-2,6-二乙基-2,3,6-三甲基吡啶



5

将 5ml Al_2O_3 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵和带冷阱的收集器。在烘箱内将反应器加热到 275-300℃。在此温度下, 用泵以 4 ml/小时的速度将 10%(重量)的 4-羟基-2,6-二乙基-2,3,6-三甲基哌啶水溶液(去离子水)连续地加入反应器。经 10-20 小时的时间间隔后, 将产物溶液的两相转移入 250 ml 分液漏斗并进行分离。进一步的后续处理如实施例 A1 所述进行。有机相中 1,2,3,6-四氢-2,6-二乙基-2,3,6-三甲基吡啶的含量为 83%。

10

实施例 A4: 以实验室规模将 4-羟基-1,2,2,6,6-五甲基哌啶脱水生成 1,2,3,6-四氢-1,2,2,6,6-五甲基吡啶

15

将 5ml Al_2O_3 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵和带冷阱的收集器。在烘箱内将反应器加热到 260-280℃。在此温度下, 用泵以 6 ml/小时的速度将 4%(重量)的 4-羟基-1,2,2,6,6-五甲基哌啶水溶液(去离子水)连续地加入反应器。经 10-20 小时的时间间隔后, 将产物溶液的两相转移入 250 ml 分液漏斗并进行分离。进一步的后续处理如实施例 A1 所述进行。有机相中 1,2,3,6-四氢-1,2,2,6,6-五甲基吡啶的含量约为 37%。

20

实施例 A5: 以实验室规模将 4-羟基-1,2,2,6,6-五甲基哌啶(HPMP)脱水生成 1,2,3,6-四氢-1,2,2,6,6-五甲基吡啶

25

将 5ml Al_2O_3 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵、可加热进料口、计量装置和带冷阱的收集器。在烘箱内将反应器加热到 260-280 $^\circ\text{C}$ 。在此温度下，连续每小时加入 8 ml 去离子水和 0.5 克 4-羟基-1,2,2,6,6-五甲基哌啶熔化物。经 10-20 小时的时间间隔后，将产物溶液的两相转移入 250 ml 分液漏斗并进行分离。进一步的后处理如实施例 A1 所述进行。有机相中 1,2,3,6-四氢-1,2,2,6,6-五甲基吡啶的含量约为 48%。

B) 水合的实施例

10 实施例 B1: 水合生成 2,2,6,6-四甲基哌啶

将 5ml $\text{Ni/NiO-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵和带冷阱的收集器。在 N_2 气流(50 ml/分钟)下，在烘箱内将反应器加热到 250 $^\circ\text{C}$ 。温度达到后，向 N_2 气流中加入氢气，并逐渐增加氢气的量直至氢气比例为 100%。随后，将温度升至 350 $^\circ\text{C}$ 保持 30 分钟，然后降回 100 $^\circ\text{C}$ 。在此温度下，用泵以 4.2ml/h 的量加入实施例 A1 的 THTMP。同时，以 50ml/分钟的速度加入氢气。反应定量地在 110-130 $^\circ\text{C}$ 结束。获得无色液体状的 2,2,6,6-四甲基哌啶，其总收率几乎为 100%。

20 实施例 B2: 以实验室规模将 1,2,3,6-四氢-2,6-二乙基-2,3,6-三甲基吡啶水合生成 2,6-二乙基-2,3,6-三甲基哌啶(DETMP)

将 5ml $\text{Ni/NiO-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵和带冷阱的收集器。为了激活催化剂，在烘箱内在 N_2 气流(50 ml/min)下将反应器加热到 250 $^\circ\text{C}$ 。温度达到后，向 N_2 气流中加入氢气，并逐渐增加氢气的量直至氢气比例为 100%。随后，将温度升至 350 $^\circ\text{C}$ 保持 30 分钟，然后降回 100 $^\circ\text{C}$ 。用 HPLC 泵以 4ml/h 的量加入实施例 A3 的 1,2,3,6-四氢-2,6-二乙基-2,3,6-三甲基吡啶。同时，以 50ml/min 的速度加入氢气。反应器温度升至 120-130 $^\circ\text{C}$ 。反

应几乎是定量的，总的 DETMP 收率实际上为 100%。

实施例 B3: 以实验室规模将 1,2,3,6-四氢-1,2,2,6,6-五甲基吡啶水合生成 1,2,2,6,6-五甲基吡啶(PMP)

5 将 5ml Ni/NiO-Al₂O₃ 催化剂装入微型反应器内。微型反应器连接有 HPLC 泵和带冷阱的收集器。为了激活催化剂，在烘箱内在 N₂ 气流(50 ml/min)下将反应器加热到 250℃。温度达到后，向 N₂ 气流中加入氢气，并逐渐增加氢气的量直至氢气比例为 100%。随后，将温度升至 350℃保持 30 分钟，然后降回 100℃。用 HPLC 泵以 4ml/h
10 的量加入 1,2,3,6-四氢-1,2,2,6,6-五甲基吡啶(实施例 A4/A5 的有机相)。同时，以 50ml/min 的速度加入氢气。反应器温度升至 110-120℃。反应几乎是定量的，总的 PMP 收率几乎为 100%。

C)氧化的实施例

15 实施例 C1: 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)的制备

将 166.7g (1.18 mol)实施例 B1 的 2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)和 8.3g (0.11 mol) N,N-二甲基甲酰胺装入 1 升多颈烧瓶中，该烧瓶配备有螺旋桨式搅拌器、回流冷凝器、滴液漏斗和 pH 电极。将混合物边搅拌边加热至 70-80℃，然后在 4 小时内滴加 263.6g (2.3 mol) 35%的过氧化氢，保持反应混合物的温度不超过 85℃。在滴加期间，反应混合物的 pH 值从大约 8.3 降到大约 6.2，并且反应混合物转成强烈的暗红色。滴加结束后，在 80℃再继续搅拌 3 小时以使反应完成。通过气相色谱法观测反应过程。接近搅拌结束时，几乎不能发现 TMP，TEMPO 的含量是大约 95%，中间产物 N-羟基-2,2,6,6-四甲基哌啶的含量至多为 2.5%。加入约 85g 氯化钠使反应混合物饱和，然后静置进行相分离。于是底部黄色水相被分离，使油性产物从水中再结晶。于室温下在真空干燥箱中进行干燥，获得 94g TEMPO(理论上为 60%)的暗红色晶体，其含量大于 99.5%。
20
25