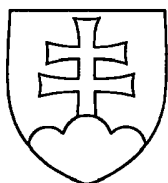


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 31. 1. 2000  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 219/99  
484/99  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 5. 2. 1999  
16. 3. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: CH, CH  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001  
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP00/00733  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/46202

(11), (21) Číslo dokumentu:

# 1112-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D211/70,  
C07D211/94

(71) Prihlasovateľ: Ciba Specialty Chemicals Holding Inc., Basel, CH;

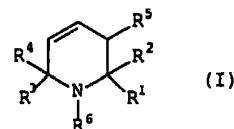
(72) Pôvodca: Sommerlade Reinhard, Freiburg, DE;  
Siebenhaar Bernd, Kandern-Wollbach, DE;  
Casagrande Bruno, Leymen, FR;  
Steiner Heinz, Bubendorf, CH;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

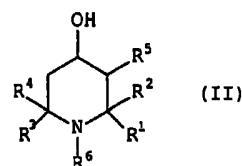
(54) Názov Spôsob prípravy 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridínov

(57) Anotácia:

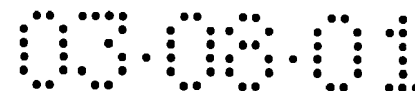
Opisuje sa spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  predstavujú nezávisle od seba  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $R^5$  je H alebo  $CH_3$  a  $R^6$  je H alebo  $C_1$ - $C_{18}$ alkyl, zo zlúčeniny všeobecného vzorca (II) buď 1. vo forme vodného roztoku alebo suspenzie, alebo 2. vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad  $150\text{ }^\circ\text{C}$  na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore. Taktiež je opísaný spôsob, pri ktorom sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) hydratujú na príslušné N-oxyly.



(I)



(II)



Spôsob prípravy 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridínov

### Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu prípravy 2,2,6,6-tetraalkylpiperidín-1-oxyl, ako je 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxyl (TEMPO), cez zodpovedajúci 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridín, ktorý sa pripravuje z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidínu dehydratáciou v plynnej fáze na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore za prítomnosti vody. Vynález sa tiež týka použitia oxidu kovu alebo oxidu polokovu ako katalyzátora na dehydratáciu 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidínov a použitia dialkylamidu počas oxidácie na príslušný N-oxyl.

### Doterajší stav techniky

Tetraalkylpiperidín-1-oxyl a hlavne 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxyl sú produkty, ktoré majú rôznorodé použitie a ktoré môžu byť použité napríklad ako inhibítory polymerizácie počas destilácie a čistenia styrénu alebo akrylátov.

Zvyčajne sa získavajú z príslušného amínu oxidáciou.

Syntéza N-oxylom oxidáciou príslušných sekundárnych amínov je známa z literatúry a bola opísaná s rôznymi oxidačnými činidlami. V EP-A-O 157 738 sa napríklad oxidácia uskutočňuje použitím organických peroxidov. V J.Org.Chem. 39 (1947), 2356 až 2360, sa ako vhodné oxidačné činidlo používa 3-chlórbenzoová kyselina. Vhodné oxidačné činidlo je tiež peroxid vodíka v spojení s rôznymi katalyzátormi. Ten je opísaný okrem iného v GB 1 199 351 alebo v EP-0 574 667. Podľa EP-A-866 060 je možno oxidovať i olefinicky nenasýtenú zlúčeninu 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín na N-oxyl za prítomnosti solí alka-

lických zemín alebo hydroxidov alkalických zemín bez toho, aby bola dvojitá väzba napadnutá.

Zatiaľ čo oxidačný stupeň sa dôkladne preskúmal a môže sa ekonomicky uskutočňovať v priemyselnom meradle, získavanie medziproduktov sa zatiaľ uspokojivo nevyriešilo. Najmä, pokiaľ sa vychádza z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu, ktorý je ľahko dostupný v priemyselnom meradle, je dehydratačný stupeň na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín operáciou, ktorú je možné uspokojivo realizovať len s veľkým nadbytkom koncentrovanej kyseliny sírovej (E. Fischer, Chem. Ber. 16, 1604 (1883)). Avšak likvidácia veľkých množstiev kyseliny je ekologicky problematická.

EP-A-O 894 790 opisuje postup, pri ktorom sa dehydratácia uskutočňuje pri zvýšenej teplote v plynnej fáze na pevnej kyseline ako katalyzátore. Tento proces sa uskutočňuje pri teplotách nad 300 °C a edukt sa vedie pri tejto teplote cez katalyzátor bez ďalších prísad.

Keď sa pridá roztok hydroxidu sodného, vykazujú vhodné katalyzátory po určitom čase zmenu pH z hodnoty 0,5 na hodnotu 2. Uvádza sa, že výťažok po indukčnej fáze asi 1 týždeň je 70 až 82%.

#### Podstata vynálezu

Neočakávane sa teraz zistilo, že je možné s vynikajúcimi výsledkami uskutočniť dehydratáciu 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidínov v plynnej fáze na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetraalkylpyridíny na kove alebo oxide kovu ako katalyzátore v prítomnosti vody alebo vodnej pary.

Ak sa uskutočňuje dehydratácia v prítomnosti vody na kove alebo oxide kovu ako katalyzátore, potom je plný katalytický účinok prítomný od začiatku a nie je žiadna indukčná doba.

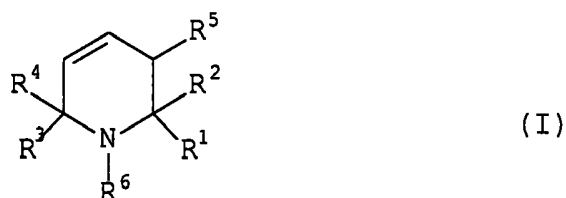
Koncentrácia kyseliny sa upraví *in situ* pomocou prítomnej vody alebo vodnej pary slúžiacej ako modifikátor katalyzátora. Katalyzátor je kontinuálne čistený vodou alebo vodnou parou tak, že pri používaní niekoľko tisíc hodín nestráca na aktivite.

Reakčná teplota môže byť znížená i pod 300 °C.

Predmetom vynálezu je jednoduchá, účinná, málo nákladná a súčasne ekologicky prijateľná veľkoprevádzková syntéza, napríklad na prípravu medziproduktu 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridínu z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidínu, a teda tiež spôsob prípravy TEMPA z ľahko dostupných bázických látok.

Spôsob podľa vynálezu na dehydratáciu 4-hydroxy-2,2,6,6-tetraalkylpiperidínu dáva vysoký výťažok, môže sa uskutočňovať kontinuálne alebo diskontinuálne a poskytuje medziprodukt s vysokou čistotou.

Podľa jedného z význakov je predmetom vynálezu príprava zlúčeniny všeobecného vzorca I



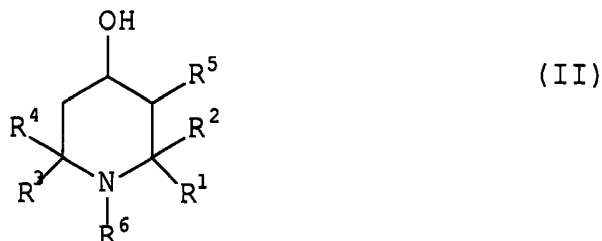
v ktorom

$R^1, R^2, R^3$  a  $R^4$  predstavujú nezávisle od seba alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

$R^5$  je atóm vodíka alebo metylová skupina a

$R^6$  je atóm vodíka alebo alkylová skupina, ktorá obsahuje až 18 atómov uhlíka,

zo zlúčeniny všeobecného vzorca II



ktorá spočíva v dehydratácii zlúčeniny všeobecného vzorca II buď

- a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo
- a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad 150 °C na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore.

Alkylovou skupinou, ktorá obsahuje 1 až 18 atómov uhlíka, je napríklad metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, dodecylová skupina alebo oktađecylová skupina. Alkylové skupiny môžu byť lineárne alebo rozvetvené.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu je najmenej jeden zo substituentov  $R^1$  až  $R^4$  etylová skupina alebo propylová skupina a zostávajúce zo substituentov  $R^1$  až  $R^4$  je metylová skupina.

$R^6$  je s výhodou atóm vodíka alebo alkylová skupina, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka, najmä s výhodou atóm vodíka.

Výhodný spôsob prípravy 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridínu (THTMP) z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu spočíva v tom, že sa dehydratuje 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametyl-piperidín buď

- a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo
- a2) vo forme atomizovanej taveniny spolu s vodnou parou pri teplote nad 150 °C na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore.

Vhodné katalyzátory sú gély oxidu hlinitého alebo oxidu kremičitého, kogély  $SiO_2-Al_2O_3$  a tiež kogély  $SiO_2-ZrO_2$ ,  $SiO_2-TiO_2$ ,  $SiO_2-MgO$  alebo ich zmesi. Vhodné sú tiež vrstvené silikáty, napríklad bentonity, montmorillonity, sepiolit, ako i prírodné a syntetické zeolity alebo tiež porézne sklá.

Výhodné je použiť oxid hlinitý, oxid kremičitý, kogély  $SiO_2-Al_2O_3$ , vrstvené silikáty alebo zeolity, najmä s výhodou oxid

hlinitý a kogély  $\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ .

Pre dehydratačný proces je obzvlášť dôležité, aby sa k eduktu navyiac pridalo určité množstvo vody. Toto pridanie vody sa môže uskutočniť rôznymi spôsobmi a záleží na type reaktora (s kontinuálnou alebo diskontinuálnou prevádzkou) a na zvolenom type pridávania eduktu (vodný roztok alebo tavenina).

Namiesto roztoku je možné tiež použiť suspenziu, ktorá obsahuje nerozpustené podiely eduktu v suspendovanej forme.

Ak sa pripraví vodný roztok eduktu, môže byť v rozmedzí od 1% hmotn. až do bodu nasýtenia pri zodpovedajúcej teplote a tlaku. Roztoky sa môžu pripraviť v teplotnom rozmedzí od teploty miestnosti asi do 100 °C a môžu sa potom pridať do reaktora.

Napríklad pridanie vodného roztoku eduktu sa s výhodou uskutoční napríklad asi v 1% až asi 60 hmot.% vodnom roztoku pri zodpovedajúcej teplote a najmä výhodne v 5 až 14 hmot.% roztoku pri teplote miestnosti.

Vyjadrené v molárnych množstvách, je pomer vodnej pary k zlúčenine všeobecného vzorca II počas pridávania eduktu od 1 do 50 mol vodnej pary/mol eduktu, najmä s výhodou od 2 do 30 mol vodnej pary/mol eduktu, najvýhodnejšie od 5 do 20 mol vodnej pary/mol eduktu.

Ak sa pridá vodná para, môže mať teplotu od 100 °C do 600 °C. Výhodné je rozmedzie od 200 °C do 500 °C a obzvlášť výhodné je rozmedzie od 250 °C do 400 °C.

Pridávanie do reaktora sa môže uskutočniť známymi metódami. Vhodné dávkovacie čerpadlá a ventily sú komerčne dostupné.

Teplota v reaktore je od 225 °C do 350 °C, s výhodou od 250°C do 300 °C a obzvlášť výhodne od 260 °C do 290 °C.

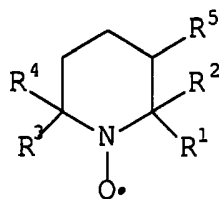
V závislosti od teploty sa v reaktore získava zodpovedajúci

tlak. Tlak v reaktore obvykle predstavuje 500 až 10000 hektopascalov, s výhodou od 1000 do 5000 hektopascalov, obzvlášť výhodne od 1000 do 2000 hektopascalov.

Výhodné uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu je také, ktoré spočíva v uskutočnení tohto spôsobu rozprašovaním taveniny do reaktora a pridaním vodnej pary.

Katalyzátor sa môže umiestniť v reaktore známymi metódami. Pri diskontinuálnej operácii môže byť napríklad prítomný v suspendovanej forme v rozpúšťadle a pri kontinuálnej operácii môže byť uložený v reaktore a môže ním pretekať edukt alebo vodná para.

Vynález sa týka tiež spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca III

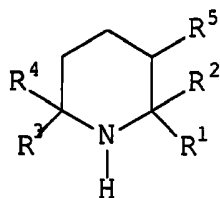


(III)

ktorý spočíva v tom, že sa hydratuje v prvom stupni

A) zlúčenina všeobecného vzorca II, kde  $R^6$  je atóm vodíka, buď  
 a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo  
 a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad 150 °C na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore, pričom výsledná zlúčenina všeobecného vzorca I sa hydratuje v druhom stupni

B) kontinuálne alebo diskontinuálne v prítomnosti hydratačného katalyzátora a výsledný hydratovaný produkt všeobecného vzorca Ia



(Ia)

sa hydratuje v treťom stupni

C) oxidačným činidlom na zlúčeninu všeobecného vzorca III.

Výhodný spôsob prípravy 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxylu (TEMPO) spočíva v tom, že sa hydratuje v prvom stupni

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

a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo

a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad 150 °C na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore, pri čom sa výsledný 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín (THTMP) hydratuje v druhom stupni

B) kontinuálne alebo diskontinuálne v prítomnosti hydratačného katalyzátora a výsledný 2,2,6,6-tetrametylpiperidín sa oxiduje v treťom stupni

C) oxidačným činidlom na 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxyl (TEMPO).

Hydratácia zlúčenín všeobecného vzorca I, najmä 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridínu (THTMP), sa uskutočňuje známymi metódami. Hydratácia sa môže napríklad uskutočniť kontinuálne cez niklový katalyzátor v plynnej fáze. Produkt, ktorý sa má hydratovať, nemusí byť vopred vyčistený a môže sa pridať so zvyšnou vodou. Takéto kontinuálne hydratačné procesy sú známe odborníkom v odbore a sú popísané v "Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium, F. Zymalkowski, 1965, Verlag Stuttgart".

Kontinuálne hydratacie cez niklové katalyzátory sa typicky uskutočňujú v teplotnom rozmedzí asi od 90 do 150 °C, pričom sa zvyčajne používajú niklové skeletové katalyzátory (Ni na Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- alebo napr. SiO<sub>2</sub> substráty). Výťažok je normálne veľmi vysoký a predstavuje zvyčajne od 96 do 98%.

Hydratáciu je možné uskutočniť aj diskontinuálne, napríklad za prítomnosti katalyzátora Pd/C alebo Pt/C. Takéto hydratačné

procesy sú tiež známe odborníkom a sú opísané okrem iného v "Hydrogenation methods, Paul N. Rylander, 1985, Academic Press".

Typické parametre procesu v prípade diskontinuálnej hydratácie sú teplota v rozmedzí od 30 do 100 °C a tlak vodíka asi 5 MPa, pri čom sa zvyčajne používajú Pd- alebo Pt-katalyzátory, ktoré sú obyčajne viazané na nosné materiály. Pomer eduktu ku katalyzátoru je zvyčajne od 50 do 1000 g/g.

Ako sa už uviedlo, je oxidačný stupeň C) známy z literatúry a bol opísaný s rôznymi oxidačnými činidlami, napríklad s terc-butylhydroperoxidom alebo 3-chlórperbenzoovou kyselinou. V nemalej miere vzhľadom na náklady je peroxid vodíka obzvlášť vhodný ako oxidačné činidlo na použitie v priemyselnom meradle, ako je opísané okrem iného v EP-A-O 574 667. V postupoch podľa známeho stavu techniky sa používajú iné katalyzátory, bez ktorých by reakčné časy mohli trvať až niekoľko dní. Používané katalyzátory sú hlavne zlúčeniny prechodných kovov, ako wolfráman sodný, wolfráman amónny (napr. GB 1 199 351) alebo fosforečnowolfrámová kyselina (Bull. Soc. Chim. Fr. 11,3273 (1965)), ale používajú sa aj zlúčeniny obsahujúce titán (EP 488 403) alebo soli kovov alkalických zemín (EP 0 866 060). Wolfrámny sa väčšinou používajú v kombinácii so soľou etyléndiamíntetraoctovej kyseliny (EDTA).

Výhodný je taký postup, pri ktorom sa oxidačný stupeň mení za prítomnosti dialkylamidu.

Neočakávane sa zistilo, že prídavok 1 až 20 mol % dialkylamidu, ako dimetylformamidu (DMF), podstatne urýchľuje oxidáciu 2,2,6,6-tetraalkylpiperidínov peroxidom vodíka. Týmto spôsobom napríklad 2,2,6,6-tetrametylpiperidín (TMP) úplne zreaguje na TEMPO už po niekoľkých hodinách. Bez pridania DMF však zostáva podstatná časť TMP nezreagovaná i po 24 hodinách reakčného času.

Vhodné dialkylamidy sú odvodené od dialkylamidov, ktoré obsahujú 1 až 8 atómov uhlíka, s výhodou 1 až 4 atómy uhlíka, a najmä výhodne od dimetylamidov alebo dietylamidov.

Amidy sú výhodne odvodené od kyselín, ktoré obsahujú 1 až 12 atómov uhlíka. Najmä výhodné sú kyseliny, ktoré obsahujú 1 až 6 atómov uhlíka a obzvlášť výhodné sú dialkylacetamidy a dialkylformamidy.

Obzvlášť vhodné dialkylamidy sú N,N-dimetylformamid (DMF) a N,N-dimetylacetamid.

S výhodou sa používa 1 až 10 mol %, obzvlášť výhodne 2 až 5 mol % dialkylamid.

Obzvlášť výhodný spôsob prípravy 2,2,6,6-tetrametyl-piperidín-1-oxylu (TEMPO) spočíva v tom, že sa hydratuje v prvom stupni

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

a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo

a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad 150 °C na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore, pri čom sa výsledný 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín (THTMP) hydratuje v druhom stupni

B) kontinuálne alebo diskontinuálne v prítomnosti hydratačného katalyzátora a výsledný 2,2,6,6-tetrametylpiperidín sa oxiduje v treťom stupni

C) oxidačným činidlom na 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxyl (TEMPO) za prítomnosti dialkylamidu.

Vynález sa taktiež týka použitia dialkylamidov, keď sa oxidujú zlúčeniny všeobecného vzorca Ia na zlúčeniny všeobecného vzorca III peroxidom vodíka.

Iným predmetom vynálezu je použitie oxidu kovu alebo oxidu polokovu ako katalyzátora na katalytickú dehydratáciu zlúčenín všeobecného vzorca II v prítomnosti vody alebo vodnej pary.

## Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady ilustrujú vynález.

### Príklady na dehydratáciu

#### Príklad A1

Dehydratácia 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín v laboratórnom meradle

Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml hydroxidu hlinitého ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa nahreje v piecke na 275 až 300 °C. Pri tejto teplote sa kontinuálne pridá čerpadlom rýchlosťou 8 ml/hodina 13 hmot.% vodný roztok 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu v deionizovanej vode. V 6 až 20 hodinových intervaloch sa obe fázy produktu premiestnia do 500 ml deliaceho lievika a oddelia sa. Vodná fáza sa vytrepe dvakrát s dietyléterom, organické fázy sa spoja a veľmi prchavé produkty a rozpúšťadlá sa odstránia v rotačnej odparke. Tým sa získa surový 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín v 79 % výťažku vo forme žltého oleja s 93 % čistotou.

#### Príklad A2 štvrtprevádzkový

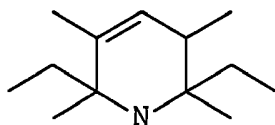
Premena 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu na 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín

Zariadenie pozostáva zo zahrievateľnej cylindrickej reakčnej nádoby, ktorá je naplnená 800 ml oxidu hlinitého ako katalyzátora a je zahrievaná na 270 až 280 °C. Na jej hornom konci je vstup, ktorým sa pridáva tavenina 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu zahrievateľným dávkovacím prívodom rýchlosťou 150 až 400 ml/hodina. Krátko pred vstupom do reakčnej trubice sa pridáva k tavenine iným dávkovacím prívodom prehriata vodná para s teplotou 280 °C. Na výstupe z reaktora je pri dne

umiestnený kondenzátor s objímkou na produkt. Oddelením fáz sa získa surový 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín v 73 až 80 % výťažku a s > 85 % obsahom.

#### Príklad A3

Dehydratácia 4-hydroxy-2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpyperidínu na 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpyridín v laboratórnom meradle

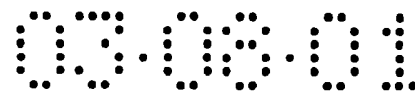


Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml hydroxidu hlinitého ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa zahreje v piecke na 275 až 300 °C. Pri tejto teplote sa čerpadlom kontinuálne pridá rýchlosťou 4 ml/hodina 10 hmot.% vodný roztok (deionizovaná voda) 4-hydroxy-2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpyperidínu. V 10 až 20 hodinových intervaloch sa obe fázy roztoku produktu premiestnia do 250 ml deliaceho lievika a oddelia sa. Ďalej sa postupuje, ako je opísané v príklade A1. Obsah 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpyridínu v organickej fáze je 83 %.

#### Príklad A4

Dehydratácia 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentametylpyperidínu na 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentametylpyridín v laboratórnom meradle

Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml hydroxidu hlinitého ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa nahreje v piecke na 260 až 280 °C. Pri tejto teplote sa čerpadlom kontinuálne pridáva rýchlosťou 6 ml/hodina 4 hmot.% vodný roztok (deionizovaná voda) 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentametylpyperidínu. V 10 až 20 hodinových



intervaloch sa obe fázy roztoku produktu premiestnia do 250 ml deliaceho lievika a oddelia sa. Ďalej sa postupuje, ako je opísané v príklade A1. Obsah 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentametylpyridínu v organickej fáze je asi 37%.

#### Príklad A5

Dehydratácia 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentametylpiperidínu (HPMP) na 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentametylpyridín v laboratórnom meradle

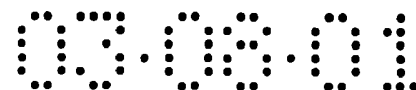
Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml hydroxidu hlinitého ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC, zahrievateľné prírodné potrubie, dávkovacie zariadenie a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa v piecke zahreje na 260 až 280 °C. Pri tejto teplote sa kontinuálne pridá 8 ml deionizovanej vody a 0,5 g 4-hydroxy-1,2,2,6,6-pentametylpiperidínovej taveniny za hodinu. V 10 až 20 hodinových intervaloch sa obe fázy roztoku produktu premiestnia do 250 ml deliaceho lievika a oddelia sa. Ďalej sa postupuje, ako je opísané v príklade A1. Obsah 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentametylpyridínu v organickej fáze je asi 48%.

#### B) Príklady na hydratáciu

##### Príklad B1

Hydratácia 2,2,6,6-tetrametylpiperidínu

Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml Ni/NiO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa v piecke zahreje na 250 °C v prúde dusíka (50 ml/minúta). Keď sa dosiahne táto teplota, primieša sa do prúdu dusíka zvyšujúce sa množstvo vodíka, až nakoniec podiel vodíka predstavuje 100%. Potom sa teplota zvýši na čas 30 minút na 350 °C a potom sa zníži na 100 °C. Pri tejto teplote sa čerpadlom THTMP z príkladu 1 pridá v množstve 4,2 ml/hodina.



Súčasne sa pridáva vodík rýchlosťou 50 ml/minúta. Reakcia je kvalitatívne dokončená pri 110 až 130 °C. Celkový výťažok 2,2,6,6-tetrametylpiperidínu, získaný vo forme bezfarebnej kvapaliny, je prakticky 100%.

#### Príklad B2

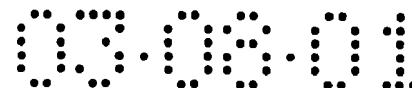
Hydratácia 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpyridínu na 2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpiperidín (DETMP) v laboratórnom meradle

Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml Ni/NiO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa zahreje na aktiváciu v piecke na 250 °C v prúde dusíka (50 ml/minúta). Keď sa dosiahne táto teplota, primieša sa do prúdu dusíka zvyšujúce sa množstvo vodíka, až podiel vodíka predstavuje 100%. Potom sa teplota zvýši na čas 30 minút na 350 °C a potom sa zníži na 100 °C, a vzápätí sa pridá čerpadlom HPLC 1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dietyl-2,3,6-trimetylpyridín z príkladu A3 v množstve 4 ml/hodina. Teplota reaktora stúpne na 120 až 130 °C. Reakcia je takmer kvantitatívna a celkový výťažok DETMP je prakticky 100%.

#### Príklad B3

Hydratácia 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6-pentametylpyridínu na 1,2,2,6,6-pentametylpyridín (PMP) v laboratórnom meradle

Do mikroreaktora sa vnesie 5 ml Ni/NiO-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ako katalyzátora. K mikroreaktoru sa pripojí čerpadlo HPLC a objímka s vymrazovačkou. Reaktor sa zahreje na aktiváciu v piecke na 250 °C v prúde dusíka (50 ml/minúta). Keď sa dosiahne táto teplota, primieša sa do prúdu dusíka zvyšujúce sa množstvo vodíka, až podiel vodíka predstavuje 100%. Potom sa teplota zvýši na čas 30 minút na 350 °C a potom sa zníži na 100 °C, a vzápätí sa pridá čerpadlom HPLC 1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentametylpyridín (organická fáza z príkladu A4/A5) v množstve 4 ml/hodina.



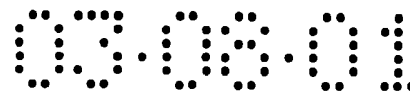
Súčasne sa pridáva vodík rýchlosťou 50 ml/minúta. Teplota reaktora stúpne na 110 až 120 °C. Reakcia je takmer kvantitatívna a celkový výťažok PMP je prakticky 100%.

### C) Príklad na oxidáciu

#### Príklad C1

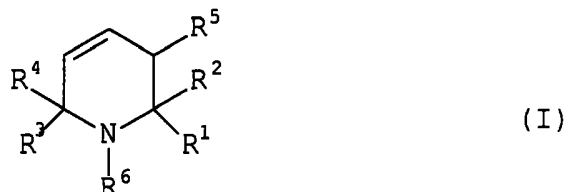
#### Príprava 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxylu (TEMPO)

Do jednolitrovej viachrdlovej banky, vybavenej vrtuľovým miešadlom, spätným chladičom, deličkou a pH elektródou, sa vnesie 166,7 g (1,18 mol) 2,2,6,6-tetrametylpiperidínu (TMP) z príkladu B1 a 8,3 g N,N-dimetylformamidu (0,11 mol). Zmes sa za súčasného miešania zahreje na 70 až 80 °C a potom sa pridá po kvapkách v priebehu 4 hodín 263,6 g (2,3 mol) 35% peroxidu vodíka tak, aby teplota reakčnej zmesi nepresiahla 85 °C. V priebehu pridávania poklesne pH reakčnej zmesi z hodnoty asi 8,3 na hodnotu asi 6,2 a reakčná zmes zmení farbu na intenzívne tmavočervenú. Po dokončenom pridávaní sa pokračuje v miešaní ďalšie 3 hodiny pri 80 °C na dokončenie reakcie. Priebeh reakcie sa sleduje plynovou chromatografiou. Ku koncu miešania je ťažké zistiť nejaký TMP. Obsah TEMPA je asi 95% a obsah medziproduktu N-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidínu je maximálne 2,5%. Reakčná zmes sa nasýti asi 85 g chloridu sodného a nechá sa stáť, aby sa oddelili fázy. Spodná žltá vodná fáza sa potom oddelí a olejovitý produkt sa prekryštalizuje z vody. Vysušením vo vákuovej sušiarňi pri teplote miestnosti sa získa 94 g TEMPA (60% teórie) vo forme tmavočervených kryštálov, ktorých obsah je > 99,5%.



## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I



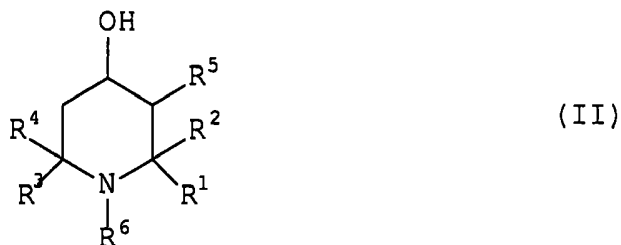
v ktorom

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  nezávisle od seba predstavujú alkylovú skupinu, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka,

$R^5$  je atóm vodíka alebo metylová skupina a

$R^6$  je atóm vodíka alebo alkylová skupina, ktorá obsahuje 1 až 18 atómov uhlíka,

zo zlúčeniny všeobecného vzorca II



v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa dehydratuje zlúčenina všeobecného vzorca II buď

a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo

a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad 150 °C na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore.

2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že najmenej jeden zo substituentov  $R^1$  až  $R^4$  je etylová skupina alebo propylová skupina a zvyšné substituenty  $R^1$  až  $R^4$  predstavujú metylovú skupinu.

3. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že  $R^6$  je atóm vodíka alebo alkylová skupina, ktorá obsahuje 1 až 4 atómy uhlíka.

4. Spôsob podľa nároku 1 na prípravu 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6,-tetrametylpyridínu (THTMP) z 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpyperidínu.

5. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že oxidy kovov alebo polokovov sú  $Al_2O_3$ ,  $SiO_2$ , gély alebo kogély  $SiO_2-Al_2O_3$ , vrstvené silikáty alebo zeolity.

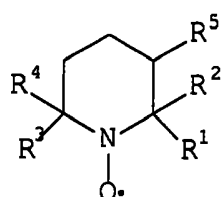
6. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že pomer vodnej pary k zlúčenine všeobecného vzorca II počas pridávania eduktu je od 1 do 50 mol vodnej pary na mol eduktu.

7. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že teplota v reaktore je od 225 do 350 °C.

8. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že tlak v reaktore je od 1000 do 5000 hektopascalov.

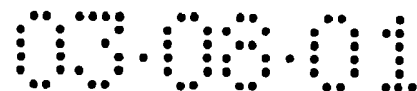
9. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa proces uskutočňuje kontinuálne rozprašovaním taveniny do reaktora a pridaním vodnej pary.

10. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca III



(III)

v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa hydratuje v prvom

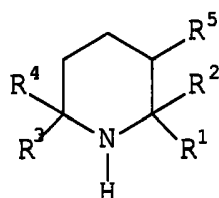


stupni

A) zlúčenina všeobecného vzorca II, kde  $R^6$  je atóm vodíka, buď  
a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo

a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore, pričom sa výsledná zlúčenina všeobecného vzorca I hydratuje v druhom stupni

B) kontinuálne alebo diskontinuálne v prítomnosti hydratačného katalyzátora a výsledný hydratovaný produkt všeobecného vzorca Ia



(Ia)

sa oxiduje v treťom stupni

A) oxidačným činidlom na zlúčeninu všeobecného vzorca III.

11. Spôsob podľa nároku 10 na prípravu 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxylu (TEMPO), v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa hydratuje v prvom stupni

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

a1) vo forme vodného roztoku alebo suspenzie alebo

a2) vo forme atomizovanej taveniny spoločne s vodnou parou pri teplote nad  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  na oxide kovu alebo oxide polokovu ako katalyzátore, pričom sa výsledný 1,2,3,6-tetrahydro-2,2,6,6-tetrametylpyridín (THTMP) hydratuje v druhom stupni

B) kontinuálne alebo diskontinuálne v prítomnosti hydratačného katalyzátora a výsledný 2,2,6,6-tetrametylpiperidín sa oxiduje v treťom stupni

C) oxidačným činidlom na 2,2,6,6-tetrametylpiperidín-1-oxyl (TEMPO).

12. Spôsob podľa nároku 10, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,

že sa oxidačný stupeň sa uskutočňuje v prítomnosti dialkylamidu.

13. Použitie oxidu kovu alebo polokovu na katalytickú dehydratáciu zlúčeniny všeobecného vzorca II v prítomnosti vody alebo vodnej pary.

14. Použitie dialkylamidov pri oxidácii hydratovaných zlúčenín všeobecného vzorca Ia na zlúčeniny všeobecného vzorca III peroxidom vodíka.