



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 14 330 T2 2005.11.17**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 159 272 B1**

(51) Int Cl.7: **C07D 257/02**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 14 330.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/01867**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 910 769.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/53588**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.03.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.09.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.12.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **29.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **17.11.2005**

(30) Unionspriorität:

MI990474 09.03.1999 IT

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Bracco International B.V., Amsterdam, NL

(72) Erfinder:

**ARGESE, Maria, I-20134 Milano, IT; MANFREDI,
Giuseppe, I-20134 Milano, IT; REBASTI, Fabrizio,
I-20134 Milano, IT; RIPA, Giorgio, I-20134 Milano, IT**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(54) Bezeichnung: **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,4,7,10-TETRAAZACYCLODODECAN**

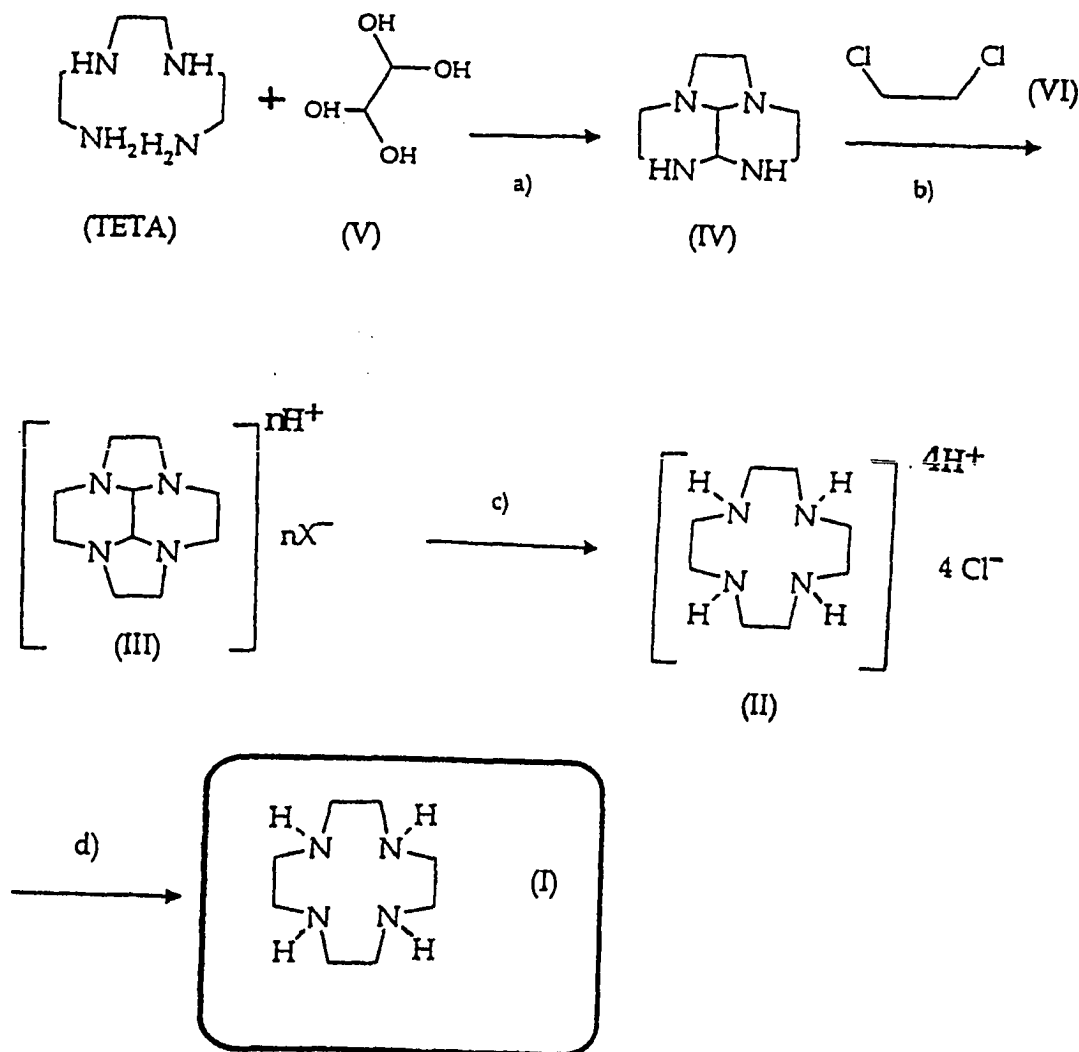
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues verfahren zur Herstellung von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (I), umfassend die in Schema 1 dargestellten Schritte.

Schema 1



[0002] Genauer ausgedrückt, die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan (allgemein Cyclen bezeichnet), das eine Alternative zur klassischen Richman-Atkins-Synthese (siehe z.B. J. Am. Chem. Soc., 96, 2268, 1974), welche derzeit industriell für die Produktion von Verbindung (I) in Form des Sulfatsalzes verwendet wird, darstellt.

[0003] 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan ist die Vorstufe für die Synthese von makrocyclischen Chelatbildnern für Metallionen, da diese Chelatbildner mit solchen Ionen sehr stabile Komplexe bilden.

[0004] Insbesondere die Komplexe mit den paramagnetischen Metallionen, spezifisch dem Gadoliniumion, können auf dem Gebiet der medizinischen Diagnostik durch kernmagnetische Resonanztechnik, die andernfalls infolge der hohen Toxizität der freien Ionen unangenehm ist, eingesetzt werden.

[0005] Derzeit sind zwei Kontrastmedien im Handel verfügbar, nämlich Dotarem® und Prohance®, zwei Gadoliniumkomplexe der chemischen Struktur, die auf Cyclen basiert, während weitere noch im Untersuchungsstadium sind.

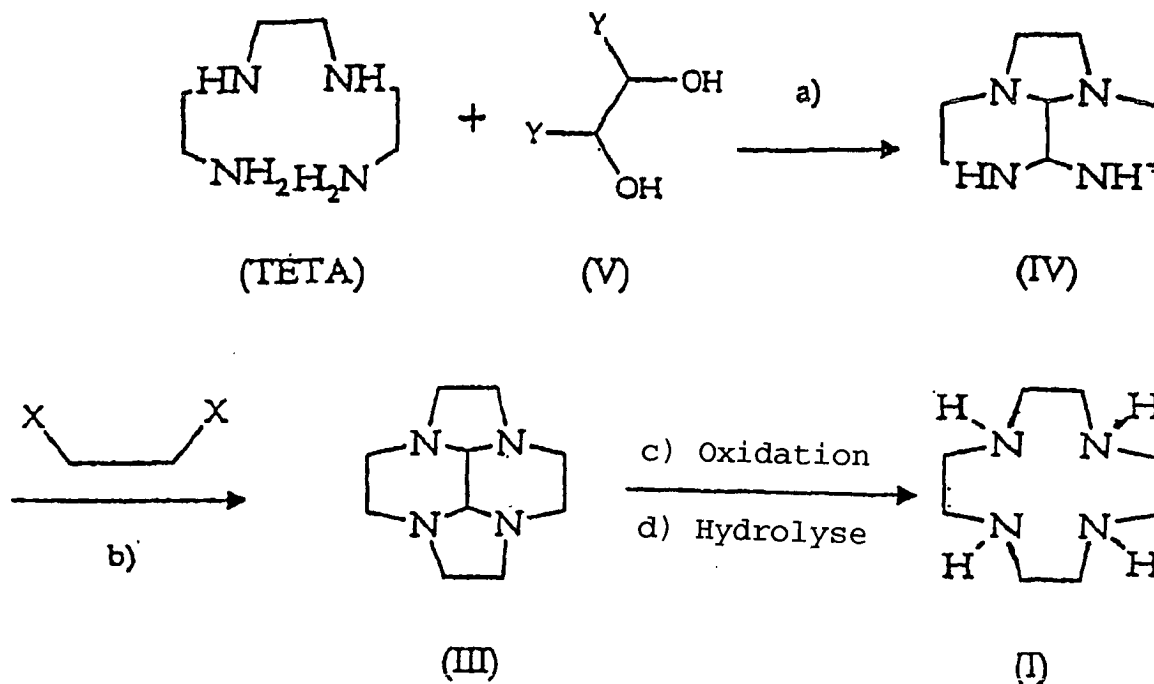
[0006] Daher ist es wichtig, ein Syntheseverfahren für die Herstellung des „building blocks“ auszuarbeiten, welches kostengünstig und industriell vorteilhaft ist.

[0007] Das Verfahren zur Herstellung der Verbindung (I) sollte daher sowohl unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten

punkten als auch unter Umweltschutzgesichtspunkten vorteilhaft sein, die Herstellung von Amintosylderivaten, die üblicherweise bei der herkömmlichen Richman-Atkins-Synthese eingesetzt werden, vermeiden.

[0008] WO 97/49691 offenbart die Herstellung von Verbindung (I) mit Hilfe der in Schema 2 dargestellten Schritte, wobei die Verbindung der Formel (III), Decahydro-2a,4a,6a,8a-tetraazacyclopent[fg]acenaphthylen, das Schlüsselzwischenprodukt für die Bildung von Verbindung (I) ist und durch Cyclisierung der Zwischenverbindung (IV), 3H,6H-Octahydro-2a,5,6,8a-tetraazacennaphthylen, erhältlich ist, welches wiederum aus Triethylentetramin und Glyoxal hergestellt wird;

Schema 2

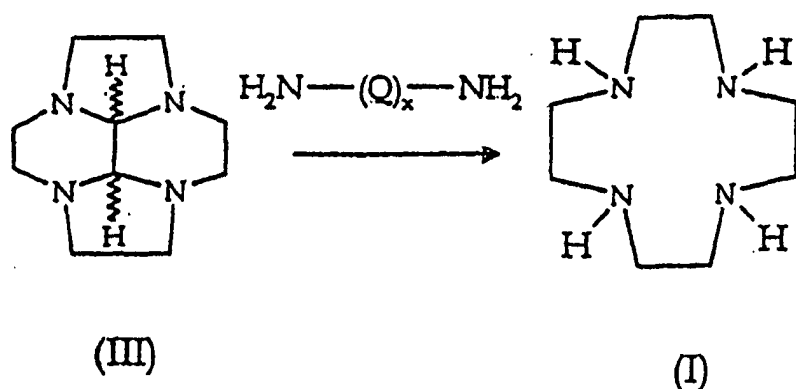


[0009] Um die zwei Kohlenstoffatom-Brücken, die die Verbindung (III) charakterisieren, unter Erhalt von (I) zu spalten, wurde ein Oxidationsprozess beschrieben, der eine Transformation von (III) in Oxidationsprodukte ermöglicht, welche anschließend durch basische Hydrolyse hydrolysiert und in (I) transformiert werden können.

[0010] Alternativ zur oxidativen Spaltung legt WO 96/28432 die direkte Hydrolyse von (III) mit Bromwasserstoffsäure oder mit Hydroxylamin in Ethanollösung unter Rückfluss nahe.

[0011] Andererseits offenbart WO 98/49151 im Namen der Anmelderin ein zweckdienliches Verfahren zur Herstellung von (I), ausgehend von (III), alternativ zu dem oben beschriebenen, das einen Hydrolyseschritt in wässriger Lösung bei leicht saurem, neutralem oder leicht basischem pH mit einem primären Diamin der Formel (VI) umfasst und durch das folgende Schema 3 dargestellt wird:

Schema 3



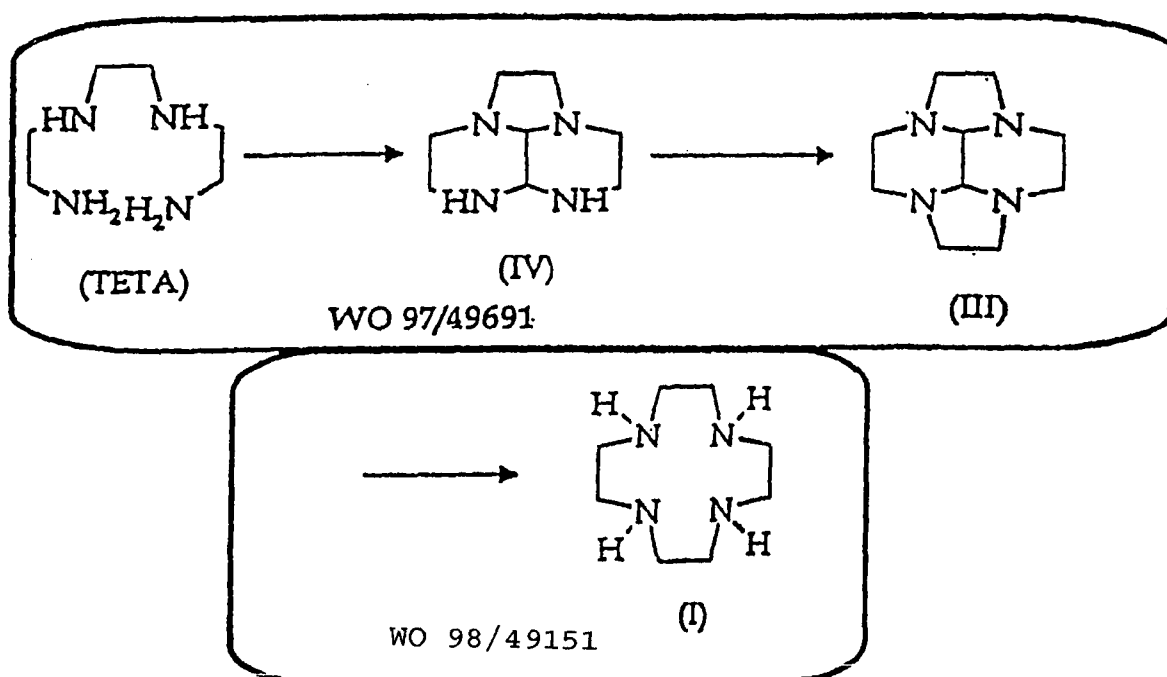
worin x im Bereich von 0 bis 2 liegt und Q $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ oder $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2$ ist, wenn x 1 ist oder Q $-\text{CH}_2-$ ist, wenn x 2 ist.

[0012] Diethylenetriamin (DETA) ist besonders bevorzugt.

[0013] Die Reaktion findet in Wasser bei einem pH im Bereich von 5,5 bis 9, vorzugsweise von 6 bis 8, bei einer Temperatur von 60 bis 100°C in Gegenwart von 2 bis 20 mol Diamin pro mol (III) unter Inertgasatmosphäre oder in Luft für 12 bis 48 Stunden statt.

[0014] Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung mit einer Base, z.B. Natriumhydroxid, alkalisiert, zu einem kleinen Volumen oder zu einem Rückstand konzentriert und die Verbindung (I) wird mit einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Toluol, Chloroform, Butanol, Amylalkohol, extrahiert. Die organische Phase wird zu einem Rückstand konzentriert, wodurch ein roher Makrozyklus (I) erhalten wird, der schließlich aus Toluol oder Ethylacetat umkristallisiert wird.

[0015] Allerdings sind die Vorteile, die durch die einfache Kombination der zwei Verfahren nach dem folgenden Schema bereitgestellt werden



zum Erhalt eines wertvollen Synthesewegs für die Verbindung (I) unbefriedigend, im Gegenteil, denn es treten unerwartete technische Probleme auf, die eine Anwendung im industriellen Maßstab schwierig machen.

[0016] Eine Isolierung von Verbindung (III), die durch Extraktion mit Hexan erreicht wird, wie es in der WO 97/49691 beschrieben ist, führt insbesondere zu einem Produktverlust während des Konzentrierungsschrittes mit dem Reaktionsgemisch, und zwar teilweise infolge eines Transportphänomens und teilweise aufgrund eines chemischen Abbaus, der mit dem Vorliegen von parasitischen Alkylierungsmitteln verbunden ist.

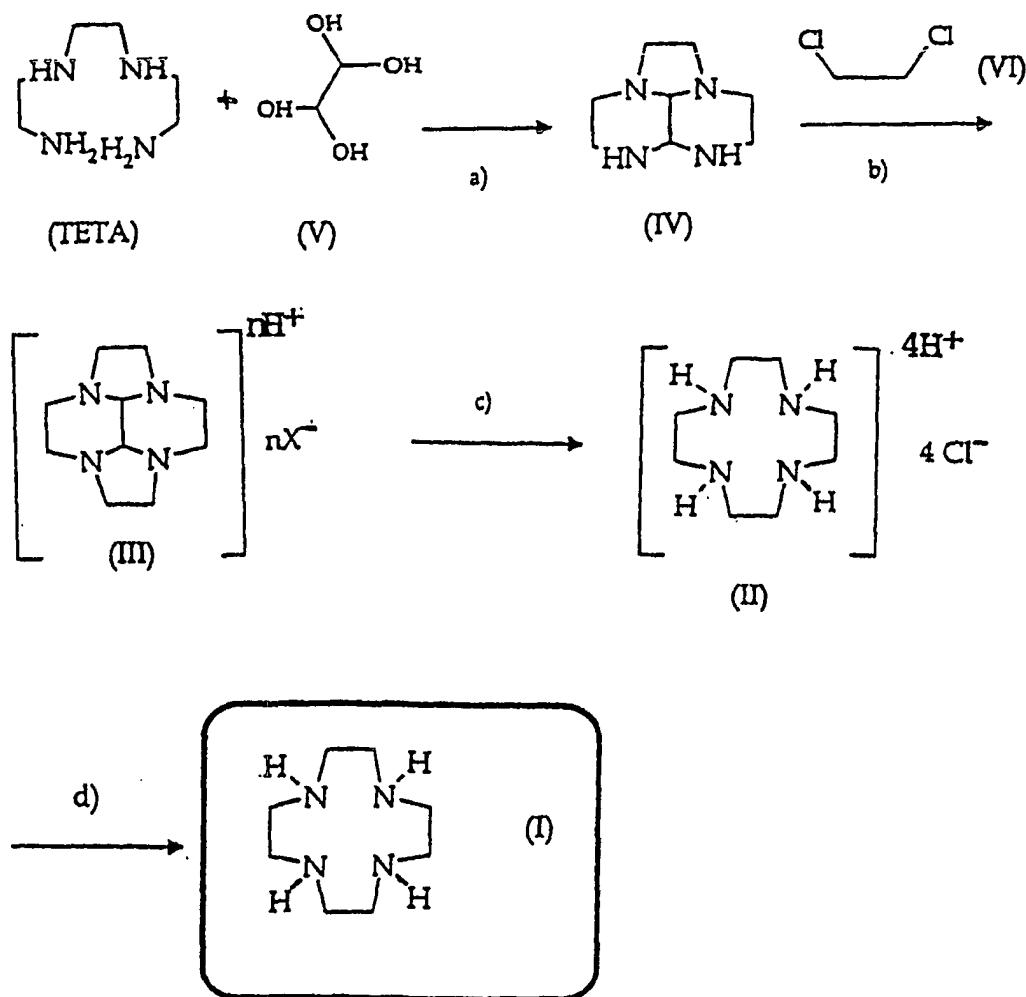
[0017] Da die Cyclisierungsreaktion bevorzugend, aber nicht selektiv ist, liefert die Reaktion zwischen Verbindung (IV) und 1,2-Dichlorethan tatsächlich einen Anstieg an parasitischen Alkylierungsmitteln als Konsequenz von Nebenreaktionen der partiellen Alkylierung der Verbindung (IV) in Mengen, die beim Arbeiten in großem Maßstab nicht ignoriert werden können. Diese Produkte können leicht während der Konzentrierungsstufe reagieren, wodurch die Ausbeute an Verbindung (III) verringert wird.

[0018] Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass diese Probleme gelöst werden können, indem die Verbindung (III) in Form eines Salzes einer geeigneten anorganischen Säure isoliert wird.

[0019] Darüber hinaus wurde festgestellt, dass eine Isolierung von Verbindung (I) aus dem Reaktionsgemisch in Form des Hydrochlorids die industrielle Anwendbarkeit des Verfahrens verbessert, ohne die Gesamtausbeute an Verbindung (I) zu beeinträchtigen, da die Freisetzung des Salzes von Verbindung (I) quantitativ ist.

[0020] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein neues Verfahren zur Herstellung von Verbindung (I) nach dem folgenden Schema 1:

Schema 1:



das die folgenden Schritte umfasst:

- Kondensation von Triethyltetramin (TETA) mit Glyoxalhydrat in Wasser oder wasserlöslichen Lösungsmitteln oder Gemischen davon bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 5°C in Gegenwart stöchiometrischer Mengen oder eines leichten Überschusses an Calciumhydroxid unter Erhalt der Verbindung der Formel (IV);
- Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) mit 1,2-Dichlorethan in Mengen von 1 bis 5 mol pro mol Verbindung (IV) in Dimethylacetamid (DMAC) und in Gegenwart von Na_2CO_3 in Mengen von 5 bis 10 mol pro mol Verbindung (IV), Zugabe von NaBr in Mengen von 0,1 bis 2 mol pro mol Verbindung (IV) bei einer Temperatur von 25 bis 150°C unter Erhalt der Verbindung der Formel (III), die in Form eines Salzes einer anorganischen Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Salzsäure und Phosphorsäure, isoliert wird;
- Hydrolyse der Verbindung (III) durch Reaktion mit Diethylentriamin in Wasser bei einem pH im Bereich von 5 bis 9, bei einer Temperatur im Bereich von 90 bis 120°C in Gegenwart von 5 bis 10 mol Triethylentriamin pro mol Verbindung (III) unter Inertgasatmosphäre oder in Luft für 12 bis 48 Stunden, Gewinnung von Verbindung (II) als Tetrahydrochlorid und gegebenenfalls
- quantitative Freisetzung der Base unter Erhalt der Verbindung der Formel (I).

[0021] Schritt a) wird im Wesentlichen so durchgeführt, wie es in WO 97J49691 beschrieben ist.

[0022] Schritt b) wird auch nach dem in WO 97/49691 beschriebenen verfahren, aber vorzugsweise nach einer Modifikation, wie sie in der anschließenden WO 98149151 beschrieben ist, durchgeführt.

[0023] Im erfindungsgemäßen verfahren wird insbesondere eine Kondensation der Verbindung (IV) mit 3 bis 5 mol 1,2-Dichlorethan pro mol Verbindung (IV) in DMAC in Gegenwart von Natriumcarbonat und unter Zugabe von NaBr als Katalysator in Mengen von 0,1 bis 2 mol pro mol Verbindung (IV) durchgeführt. Die bevorzugten

Bedingungen involvieren 3 mol 1,2-Dichlorethan, 10 mol Natriumcarbonat und den Zusatz von 0,5 mol NaBr.

[0024] Es wurde unerwarteterweise gefunden und dies ist Gegenstand der Erfindung, dass nach Beendigung der Reaktion und Filtration der anorganischen Salze die oben beschriebenen Probleme durch Zusatz einer Säure, die sowohl in Dimethylacetamid löslich ist als auch zu einem Salz der Verbindung (III), das in dem dipolaren aprotischen Lösungsmittel unlöslich ist, führt, überwunden werden können.

[0025] Zu diesem Zweck erwiesen sich Salzsäure und Phosphorsäure als besonders geeignet.

[0026] Es wurde nun festgestellt, dass durch Verwendung von Gemischen, die Verbindung (III), geeigneter mit DMAC verdünnt, enthalten und durch Zugeben einer Menge an 37% (Gew./Gew.) HCl, äquivalent zu 2 bis 4 mol/mol Verbindung (IV), vorzugsweise 2,4 mol/mol, ein Präzipitat gebildet wird, das 95% Verbindung (III), die nach Beendigung der Reaktion vorhanden ist, enthält.

[0027] Eine weitere Verbesserung resultiert aus dem Ersetzen von 37 % (Gew./Gew.) HCl durch 85 % (Gew./Gew.) H_3PO_4 , was es ermöglicht, die Lösungsmittelmenge zu reduzieren, welche notwendig ist um eine fast vollständige Präzipitation von Verbindung (III) als Phosphat zu erreichen. Das resultierende Salz ist ein Diphosphat.

[0028] Präzipitationstests, die durchgeführt wurden, haben bewiesen, dass ein Verhältnis von 2 mol H_3PO_4 pro mol Ausgangsverbindung (IV) für ein Präzipitieren von Verbindung (III) hervorragend ist.

[0029] Die Verwendung von 85% (Gew./Gew.) H_3PO_4 involviert auch die Verwendung von weniger Wasser im Vergleich zu 37% (Gew./Gew.) HCl (was berücksichtigt werden muss, wenn DMAC durch fraktionierte Destillation wiedergewonnen wird).

[0030] Um Verbindung (III)-Hydrochlorid zu isolieren, ist es vorteilhaft, mit einer Verdünnung von 6 l DMAC/mol Verbindung (IV) zu arbeiten, wohingegen im Fall von Diphosphat in einer konzentrierteren Lösung, d.h. 4,5 l DMAC/mol Verbindung (IV), gearbeitet werden kann, was die notwendige Lösungsmittelmenge verringert.

[0031] Schritt c) ist die Hydrolyse oder besser die Entschützung von Verbindung (III), die die Glyoxal-geschützte Form der Verbindung (I) ist, und zwar nach dem in WO 98/49151 beschriebenen Verfahren mit einem Amin, das fähig ist, Glyoxal irreversibel zu verdrängen. Diethylentriamin (DETA) hat sich zu diesem Zweck als äußerst produktiv erwiesen.

[0032] Das Vorliegen von DETA beinhaltet allerdings Probleme bezüglich der direkten Isolierung der Verbindung (I) als freie Base aus dem Hydrolysegemisch, die nach dem Lehren dieser Patentanmeldung durch Zusatz einer Base bis zum stark alkalischen pH, Extraktion mit Toluol und Kristallisieren unter geeigneten Temperatur- und Konzentrationsbedingungen durchgeführt wird.

[0033] Nach diesem Verfahren, wie es in den Beispielen erläutert wird, ist die Ausbeute an gereinigtem Produkt, wenn reine Verbindung (III) verwendet wird, obgleich die Umwandlung (III)/(I) in der Rohreaktion zufrieden stellend ist, etwa 70%, und zwar infolge der DETA-Verunreinigungen, die einen weiteren Kristallisations-schritt erfordern.

[0034] Die Abtrennung von DETA aus dem Reaktionsgemisch ist daher von herausragender Bedeutung für qualitative und quantitative Zwecke, wohingegen die Definition eines reproduzierbaren Verfahrens bei der Umwandlung (III)/(I) berücksichtigen sollte, dass das Ausgangsmaterialien ein Reaktionsrohprodukt ist.

[0035] Es wurde überraschenderweise festgestellt, dass die endgültige Isolierung der Verbindung (I) in Form des Tetrachlorids es möglich macht, mehr als 95% der Verbindung (I), die aus der Hydrolyse-reaktion resultiert, zu gewinnen und dass sie gegenüber der Verbindung (I) im Vergleich zu DETA und Reaktions-Verunreinigungen äußerst selektiv ist, was zu einem hochreinen Produkt führt.

[0036] Bei Bedarf kann das Tetrachlorid nach bekannten Verfahren quantitativ in die freie Base umgewandelt werden, und zwar durch Reaktion mit wässrigem NaOH, gefolgt von einer Eliminierung von Wasser (z.B. durch azeotrope Destillation mit Toluol), Filtration der Salze und Kristallisation aus Toluol.

[0037] Die restliche Verbindung (I), die in Kristallisations-Mutterlauge vorliegt, kann als Tetrachlorid gewon-

nen werden und ohne Verluste zurückgeführt werden. Die Umwandlung (I)*4HCl/(I) kann daher quantitativ durchgeführt werden.

[0038] Das Molverhältnis (III) : DETA = 1:5 ist bei der Umwandlung (III) (Hydrochlorid oder Phosphat) / (I) am effektivsten. Darüber hinaus wird die Reinigung der Verbindung (I) als Tetrachlorid durch die DETA-Menge in der Reaktion nicht beeinträchtigt.

[0039] Auf diese Weise werden die Probleme, die mit dem genannten Patent beobachtet werden, vermieden, was in einem für den industriellen Maßstab geeigneteren Verfahren resultiert.

[0040] Die folgenden Beispiele erläutern die besten experimentellen Bedingungen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens.

EXPERIMENTELLER ABSCHNITT

[0041] Das folgende Verfahren wurde für die gaschromatographische Analyse verwendet:

Geräte:	Gaschromatographische Einheit Hewlett-Packard, Serie 5890 II Plus, ausgestattet mit einem Autosampler der Reihe 7673 und Einheit HP-3365
Säule:	HP-ULTRA 1, 25 m, Innendurchmesser 0,32 mm, Film 0,52 µm (HP Nr. 19091 A-112)
Ofen-Temperatur-Programm	1. Isotherm bei 150°C für 0,5 min; Anstieg 10°C/min bis 185°C; 2. isotherm bei 185°C für 0,1 min; Erhöhung 20°C/min bis 240°C; 3. isotherm bei 240°C für 2 min.
Injektoraufteilung (Teilungsverhältnis 1:60)	Aufspaltungsfluss 72 ml/min Temperatur 260°C Aufspaltungseinsatz (HP Art. 18740-80190) mit Glaswolle (Chrompack Art. 8490) und stationärer Phase Chromosorb® W HP-80-100 mesh (Supelco Art. 2-0153)
Detektion	FID Temperatur 290°C
Säulenfluss:	1,2 ml/min
Transportgas:	He ₂
Injektion:	1 µl
Probenkonzentration:	10–20 mg/ml in H ₂ O

BEISPIEL 1

Herstellung von Verbindung (I)

A) TETA-Reinigung

[0042] Ein Reaktor, der für die Reaktion ausgestattet ist, wird unter Stickstoffatmosphäre mit 5 kg rohem TETA beschickt, dann wird das System unter Rühren und unter Stickstoffatmosphäre gehalten, 800 g entionisiertes Wasser werden in 8 min zugesetzt, wobei die Systeminnentemperatur unter 45°C gehalten wird.

[0043] Nachdem das System auf 35°C eingestellt ist, wird die Reaktionsmasse mit 1 g reinem geradkettigem TETA-Hydrat versetzt, es wird für 1 h unter Rühren gehalten, dann werden 10 l Toluol in 20 min zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erwärmt, dann in 30 min auf 25°C gekühlt, für 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Das Präzipitat wird durch ein Septum filtriert, mit Toluol gewaschen und in einem statischen Trockner (30°C) unter Vakuum (2 kPa) für 24 h getrocknet. Es werden 3,71 kg des gewünschten Produktes erhalten.

Ausbeute: 89% (auf wasserfreier Basis), verglichen mit dem Gehalt an linearem Isomer im Ausgangsgemisch.

GC-Analyse: 98,22% (Flächen-%)

H₂O (Karl Fischer): 20,75%

B) Herstellung von Verbindung (IV)

[0044] Ein Reaktor, der für die Reaktion ausgestattet ist, wird unter Stickstoffatmosphäre mit 3,71 kg geradem TETA-Hydrat, 20 kg Wasser und 2,9 kg Calciumhydroxid beschickt. Die resultierende Suspension wird unter Stickstoffatmosphäre gerührt und auf 0 bis 5°C abgekühlt, dann wird eine 9%ige (Gew./Gew.) wässrige Glyoxallösung, die durch Vermischen von 2,9 kg 40%iger Lösung mit 10 kg H₂O erhalten wurde, zugesetzt, während die Reaktions-T bei 0 bis 5°C gehalten wird.

[0045] Nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch für 1 h bei 5°C gehalten, mit 1 kg Celite, die vorher mit H₂O gewaschen worden war, versetzt und für 15 min unter Rühren gehalten. Calciumhydroxid wird abfiltriert. Das Filtrat wird an einem Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck konzentriert, wobei ein trockener Rückstand erhalten wird.

[0046] Das Produkt wird keiner Reinigung unterworfen und wird, so wie es ist, für die anschließende Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 98,5% (auf wasserfreier Basis)

GC-Analyse: 95,5% (Flächen-%)

H₂O (Karl Fischer) : 0, 24

C) Herstellung der Verbindung (III) als Phosphat im Labormaßstab

[0047] Der Reaktor, der für die Reaktion angepasst war, auf 40°C vorerwärmt war, wird unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 3,48 kg der Verbindung (IV) (hergestellt wie im vorherigen Schritt beschrieben) in 80 ml DMAC, 11,6 kg Na₂CO₃:NaBr = 10:1 (Gew./Gew.) als mikronisiertes Gemisch und 5,94 kg 1,2-Dichlorethan beschickt. Das resultierende Gemisch wird auf 80°C erwärmt und für 3 h bei dieser Temperatur gehalten, dann auf 25°C abgekühlt und durch ein Septum filtriert, wobei die Salze mit 10 l DMAC gewaschen werden. Das Filtrat wird wieder in den Reaktor gefüllt.

[0048] Während die Innentemperatur bei 20°C und unter Stickstoffatmosphäre gehalten wird, werden 4,61 kg 85% (Gew./Gew.) H₃PO₄ tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wird für 2h unter diesen Bedingungen gerührt, dann wird es über Nacht stehengelassen. Das Filtrat wird durch ein Septum filtriert und mit 10 l Isopropanol gewaschen. Das Produkt wird dann unter Vakuum in einem statischen Trockner getrocknet, wobei 7 kg des rohen Verbindung (III)-Phosphats erhalten werden (Gehalt an (III)-Diphosphat: 65% Gew./Gew.). Ausbeute 58%.

D) Herstellung von Verbindung (I)

[0049] Ein Reaktor, der für die Reaktion ausgestattet ist, wird unter Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 7,0 g rohen Verbindung (III)-Phosphats in 14 kg H₂O beschickt, 5 kg Diethylentriamin werden schnell zugesetzt und das resultierende Gemisch wird durch Zusatz von 34% HCl auf pH 7 eingestellt. Das resultierende Gemisch, das unter Stickstoffatmosphäre gerührt wird, wird refluxiert und für 24 h unter diesen Bedingungen gehalten, dann auf 25°C abgekühlt und mit 10 kg 34% HCl versetzt. Die resultierende Lösung wird unter reduziertem Druck auf ein Gewicht von 30 kg konzentriert.

[0050] Es wird eine gleiche Gewichtsmenge an 34% HCl zugesetzt, es wird für mindestens 2 h bei 25°C gerührt, dann wird das Gemisch über Nacht stehengelassen. Das Präzipitat wird filtriert und mit 20% (Gew./Gew.) HCl gewaschen, wobei 4 kg eines Präzipitats erhalten werden, das in 5 kg H₂O mit 60°C gelöst wird. Unlösliche Bestandteile werden bei dieser Temperatur abfiltriert, die Lösung wird in einen auf 50°C vorerwärmten Reaktor transferiert und es werden 7,15 kg 34% (Gew./Gew.) HCl in 1 h zugegeben, die Temperatur wird gehalten und es wird gerührt. Das Gemisch wird auf 20°C abgekühlt und filtriert, mit 20% (Gew./Gew.) HCl und mit absolutem Ethanol gewaschen. Nach Trocknung in einem statischen Trockner unter Vakuum werden 2,3 kg kristalline Verbindung (I) erhalten.

Ausbeute: 36,1% (verglichen mit Verbindung (IV))

GC-Analyse: 99,89% (Flächen-%)

H₂O (K.F.): 0,18%

Säuretiter (0,1 N NaOH): 98,9%

Argentometrischer Titer (0,1 N AgNO₃): 99,98%

Komplexometrischer Titer (0,1 N ZnSO₄): 98,6%

¹H-NMR- ¹³C-NMR-, IR- und MS-Spektren stimmen mit der angegebenen Struktur überein.

BEISPIEL 2

Isolierung von Verbindung (III) als rohes Hydrochlorid.

[0051] Die Herstellung von Verbindung (III)-Hydrochlorid wird im Wesentlichen wie in Schritt C) von Beispiel 1 durchgeführt, außer dass keine abschließende Trocknung durchgeführt wird. Anstelle von Phosphorsäure wird konzentrierte Salzsäure verwendet. Am Ende der Isolierung wird das feuchte Produkt keiner Trocknung unterzogen, sondern wird direkt zur Bestimmung des Gehalts an (III) analysiert. Die Ausbeuten unter verschiedenen Isolierungsbedingungen sind in Tabelle I angegeben.

TABELLE I

Isolierung von Verbindung (III) als rohes Hydrochlorid

Verbindung (IV)		DMAC (l)	mol HCl/(IV)	%-Ausbeute
kg	mol			
0,64	3,9	23,4	2,41	46
2,5	15	90	2,41	51
2,5	15	90	2,41	49

BEISPIEL 3

Isolierung von Verbindung (III) als rohes Phosphat

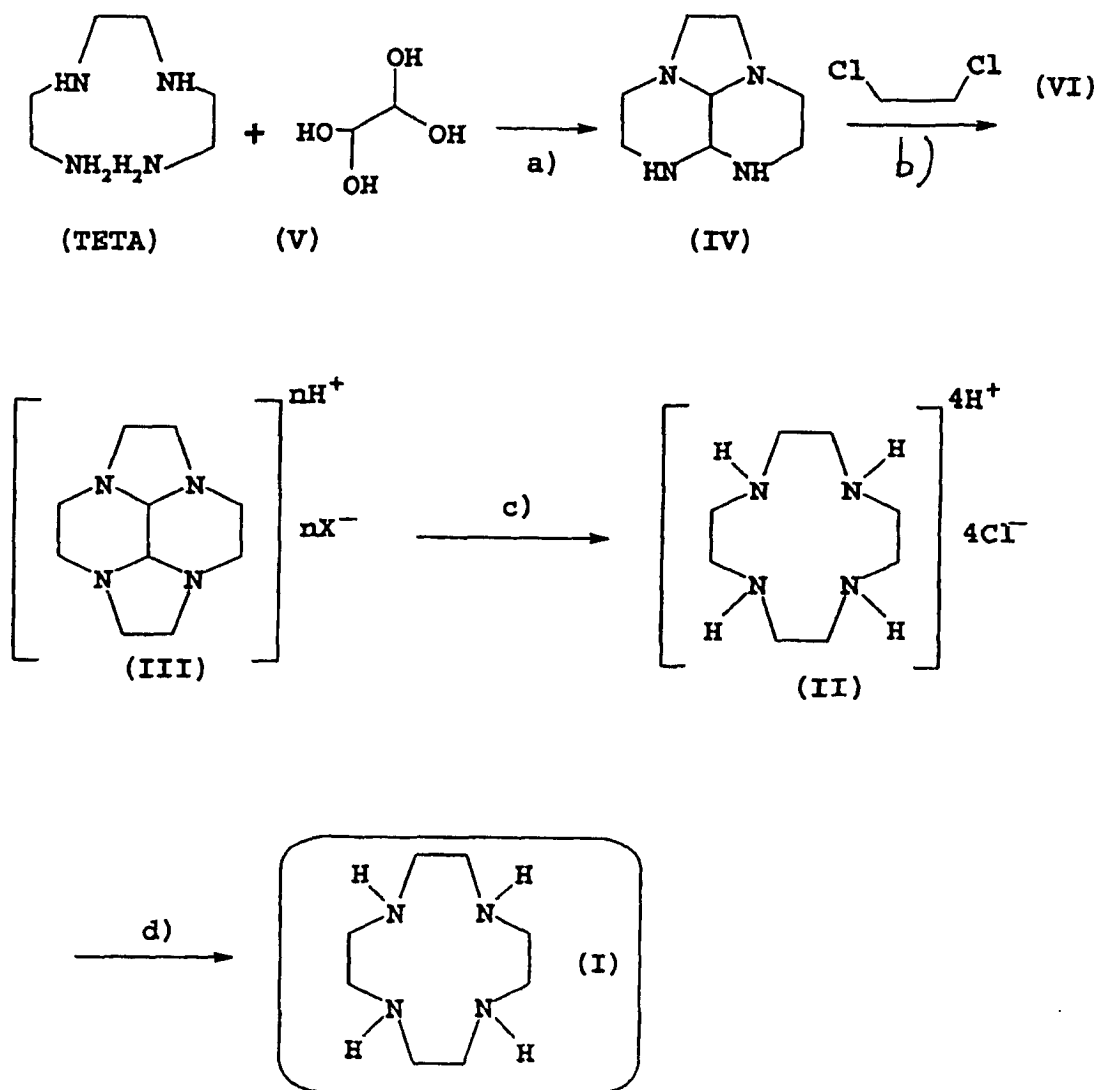
TABELLE II

Verbindung (IV)		DMAC (l)	mol H ₃ PO ₄ /(IV)	%-Ausbeute
kg	mol			
0,33	2	12	2,4	53
0,98	6	36	2,4	52
0,90	5,5	54	1	41
2,5	15	67,5	2	58
2,5	15	67,5	4	49

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (I), 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan, nach dem folgenden Schema 1:

Schema 1:



a) Kondensation von Triäthyltetramin (TETA) mit Glyoxalhydrat in Wasser oder wasserlöslichen Lösungsmitteln oder Gemischen davon bei einer Temperatur im Bereich von 0–5°C in Gegenwart stöchiometrischer Mengen oder eines leichten Überschusses an Calciumhydroxid unter Erhalt der Verbindung der Formel (IV);

b) Umsetzung der Verbindung der Formel (IV) mit 1,2-Dichlorethan in Mengen von 1 bis 5 Mol pro Mol Verbindung (IV) in Dimethylacetamid (DMAC) und in Gegenwart von Na_2CO_3 in Mengen von 5 bis 10 Mol pro Mol Verbindung (IV), Zugabe von NaBr in Mengen von 0,1 bis 2 Mol pro Mol Verbindung (IV) bei einer Temperatur von 25 bis 150°C unter Erhalt der Verbindung der Formel (III);

c) Hydrolyse der Verbindung (III) durch Reaktion mit Diäthyltriämin in Wasser bei einem pH in einem Bereich von 5 bis 9, bei einer Temperatur im Bereich von 90 bis 120°C in Gegenwart von 5 bis 10 Mol Diäthyltriämin pro Mol Verbindung (III) unter Inertgasatmosphäre oder in Luft für 12 bis 48 h, Gewinnung von Verbindung (II) als Tetrahydrochlorid; und ggf.

d) quantitative Freisetzung der Base unter Erhalt der Verbindung der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet**, dass die Verbindung der Formel (III) am Ende von Schritt b) in Form eines Salzes einer anorganischen Säure, die aus der Gruppe, bestehend aus Chlorwasserstoffsäure und Phosphorsäure ausgewählt wird, isoliert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Kondensation der Verbindung (IV) in Schritt b) mit 3 bis 5 Mol 1,2-Dichlorethan pro Mol Verbindung (IV) in Dimethylacetamid (DMAC) in Gegenwart von Natriumcarbonat und unter Zugabe von NaBr als Katalysator in Mengen von 0,1 bis 2 Mol pro Mol Verbindung (IV) durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, wobei 3 Mol 1,2-Dichlorethan, 10 Mol Natriumcarbonat und 0,5 Mol NaBr pro Mol Verbindung (IV) verwendet werden.

4. Verfahren gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, wobei das Endreaktionsgemisch aus Schritt b) mit einer Menge an konzentrierter HCl versetzt wird, die 2 bis 4 Mol pro Mol Verbindung (IV) äquivalent ist.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die Konzentration der Lösung 1 Mol Verbindung (IV)/6 l DMAC ist.
6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, wobei das Endreaktionsgemisch aus Schritt b) mit einer Menge an 85%iger H_3PO_4 versetzt wird, die mindestens 2 Mol/Mol Verbindung (IV) äquivalent ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Konzentration der Lösung 4,5 l DMAC/Mol Verbindung (IV) äquivalent ist.
8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 7, wobei in Schritt c) das Molverhältnis eines Salzes der Verbindung (III) zu Diethyentriamin 1:5 ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen