

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97192459.7

[45] 授权公告日 2002 年 3 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1081186C

[22] 申请日 1997.2.26 [24] 颁证日 2002.3.20

[21] 申请号 97192459.7

[30] 优先权

[32] 1996.2.26 [33] DE [31] 19608307.9

[86] 国际申请 PCT/EP97/00927 1997.2.26

[87] 国际公布 WO97/31905 德 1997.9.4

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.21

[73] 专利权人 舍林股份公司

地址 联邦德国柏林

[72] 发明人 奥尔林·彼得罗夫 安妮特·普雷莱

克劳斯·格拉斯科

克劳斯·尼克伊施

贝恩德·拉杜切尔

约翰内斯·普拉策克

审查员 吴顺华

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 刘国平

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 1,4,7,10 - 四氮杂环十二烷和其衍生物的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及在工业规模上通过就地制备的苜基吡丙啉的环四聚合反应制备 1,4,7,10 - 四氮杂环十二烷(环烯)和其衍生物的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

## 权 利 要 求 书

---

1、制备烷基取代的或未取代的环烯衍生物的方法，该方法是通过烷基取代的或未取代的苄基吡丙啉衍生物的环四聚合反应进行的，其特征在于，通过烷基取代的或未取代的苄基乙醇胺衍生物与硫酸的反应，并接着通过相应硫酸酯与含水碱液的反应就地制备苄基吡丙啉衍生物，无需分离苄基吡丙啉衍生物，通过加入 0.25-0.35 摩尔强酸/摩尔苄基吡丙啉衍生物于 60-78℃ 下将苄基吡丙啉衍生物四聚合为四苄基环烯衍生物，接着通过催化氢化除去苄基基团。

2、根据权利要求 1 的方法，其特征在于，所述的烷基取代或未取代的环烯衍生物是 1,4,7,10-四氮杂环十二烷。

3、制备烷基取代的或未取代的四苄基环烯衍生物的方法，该方法是通过烷基取代的或未取代的苄基吡丙啉衍生物的环四聚合反应进行的，其特征在于，通过苄基乙醇胺衍生物与硫酸的反应，并接着通过相应硫酸酯与含水碱液反应就地制备苄基吡丙啉衍生物，无需分离苄基吡丙啉衍生物，通过加入 0.25-0.35 摩尔强酸/摩尔苄基吡丙啉衍生物于 60-78℃ 下将苄基吡丙啉衍生物四聚合为四苄基环烯衍生物。

4、根据权利要求 1 或 3 的方法，其特征在于，所述的环烯衍生物是 [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,11 $\alpha$ )]-2,5,8,11-四甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷。

5、根据权利要求 1 或 3 的方法，其特征在于，所使用的酸是对-甲苯磺酸、甲烷磺酸或硫酸。

# 说明书

## 1,4,7,10-四氮杂环十二烷和其衍生物的制备方法

本发明涉及制备 1,4,7,10-四氮杂环十二烷（环烯）和其衍生物的方法。

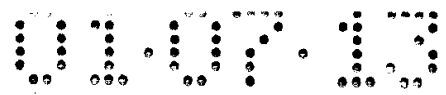
1,4,7,10-四氮杂环十二烷（环烯）具有广泛的用途，其不仅作为大环配位体，还可以作为制备含不同金属的药用配合物的离析物，例如钆布醇（INN）、钆贝酯（INN）或钆特醇（INN）。

一般，在多步合成反应中通过二个直链前体的环化缩合反应来制备 1,4,7,10-四氮杂环十二烷（J.Chem.Rev.1989,929;《大环配位体配合物化学》（The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes）,剑桥大学出版社，英国剑桥，1989）。

这种方法的缺陷是工艺步骤多、总产率低以及在合成期间有大量无机盐废渣沉淀。

一种原理上似乎简单的制备 1,4,7,10-四氮杂环十二烷的方法是 N 取代的吡丙啶的环四聚合反应。在该文献中，描述了该反应的不同实施方案。对此，首先由苄基乙醇胺制备相应的 N 取代的吡丙啶，并且进行分离。接着在质子酸例如对-TsOH（《杂环化学杂志》（J.Heterocyclic.Chem.）1968,305）或路易斯酸如三烷基铝（美国专利 3,828,023）或 BF<sub>3</sub>-醚合物（Tetrahedron Lettrs,1970,1367）的存在下，环四聚合吡丙啶，其产率是较低的。虽然该方法仅仅用于小规模（小于 5 克）制备，但是在第一次公开后 16 年来现有技术中仍然采用该方法（WO 95/31444）。

所有迄今为止描述环四聚合反应需要使用纯的、已知具有强烈的致突变和致癌作用的吡丙啶（Roth, Giftliste, VCH Weinheim）。从这点出发，吡丙啶的环四聚合反应（似乎是制备 1,4,7,10-四氮杂环十二



烷最简单的方法) 在工业规模上实际是不能使用的。因此, 人们越来越有兴趣来寻找一种工业上适用的、环境负荷小和尽可能无危险的制备 1,4,7,10-四氮杂环十二烷的方法。

因此, 本发明的目的是提供一种在工业规模上制备 1,4,7,10-四氮杂环十二烷的实用方法, 该方法能够克服上述缺陷, 特别是避免致突变和致癌的吡丙啶中间步骤对人体的危害。

根据本发明的一个方面, 其提供一种制备烷基取代的或未取代的环烯衍生物的方法, 该方法是通过烷基取代的或未取代的苄基吡丙啶衍生物的环四聚合反应进行的, 其特征在于, 通过烷基取代的或未取代的苄基乙醇胺衍生物与硫酸的反应, 并接着通过相应硫酸酯与含水碱液的反应就地制备苄基吡丙啶衍生物, 无需分离苄基吡丙啶衍生物, 通过加入 0.25-0.35 摩尔强酸/摩尔苄基吡丙啶衍生物于 60-78°C 下将苄基吡丙啶衍生物四聚合为四苄基环烯衍生物, 接着通过催化氢化除去苄基基团。

根据本发明的另一个方面, 其提供一种制备烷基取代的或未取代的四苄基环烯衍生物的方法, 该方法是通过烷基取代的或未取代的苄基吡丙啶衍生物的环四聚合反应进行的, 其特征在于, 通过苄基乙醇胺衍生物与硫酸的反应, 并接着通过相应硫酸酯与含水碱液反应就地制备苄基吡丙啶衍生物, 无需分离苄基吡丙啶衍生物, 通过加入 0.25-0.35 摩尔强酸/摩尔苄基吡丙啶衍生物于 60-78°C 下将苄基吡丙啶衍生物四聚合为四苄基环烯衍生物。

在本发明的范围中, 术语环烯衍生物不但包括 1,4,7,10-四氮杂环十二烷, 还包括这样的衍生物, 即在这种衍生物中亚乙基桥具有烷基取代基。所以, 术语环烯衍生物例如还涉及化合物[2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,11 $\alpha$ )]-2,5,8,11-四甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷和[2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,11 $\alpha$ )]-2,5,8,11-四乙基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷。

类似地, 在本发明的范围中术语四苄基环烯衍生物不仅应该包括 1,4,7,10-四苄基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷, 而且包括这样的衍生物, 即在

该衍生物中亚乙基桥具有烷基取代基。在本发明的范围中术语苄基吡丙啉衍生物不但包括苄基吡丙啉，还包括这样的衍生物，即在该衍生物中吡丙啉环具有烷基取代基。所以，术语苄基吡丙啉衍生物例如还包括化合物(S)-1-苄基-2-甲基-吡丙啉和(S)-1-苄基-2-乙基-吡丙啉。

因此，本发明涉及通过四聚合相应离析物制备取代或未取代的1,4,7,10-四氮杂环十二烷衍生物的方法。本发明优选涉及1,4,7,10-四氮杂环十二烷的制备。

该方法优选的实施方式是以容易得到的苄基乙醇胺为原料，使苄基乙醇胺和1~1.4当量的浓硫酸一起在有机溶剂（甲苯、环己烷、庚烷等，浓度：10~20%）中加热（80~150℃，优选90~110℃），并且通过共沸蒸馏由此产生的水以将其转化为相应的硫酸酯。反应时间是2~10小时。将产物与2~5当量的含水碱液（例如NaOH、KOH）一起加热，所产生的苄基吡丙啉在第二反应容器（该反应容器与第一反应容器一起构成密闭体系）中连续地与水一起共沸蒸馏。在使用有机溶剂（例如乙醇、甲醇、THF）稀释之后，通过连续加入至少0.25~0.4摩尔（优选0.25~0.35摩尔）强酸/摩尔苄基吡丙啉（也就是说以产物计的酸当量）可以使这样形成的含水苄基吡丙啉乳液令人惊奇地完全转化为四苄基环烯。有机溶剂例如可以是乙醇、甲醇或四氢呋喃（THF）。强酸例如可以是对甲苯磺酸（对-TsOH）、甲烷磺酸（MsOH）、硫酸或BF<sub>3</sub>-醚合物。在使反应混合物呈碱性之后（0.2~0.5当量碱，例如NaOH、KOH），通过结晶从极性溶剂（例如THF、乙醇、丙酮、异丙醇、二乙基醚、乙酸乙酯、呋喃、二恶烷、水或其混合物）中得到产物，接着在催化剂（Pd/C，以四苄基环烯衍生物计含量是5~20%，压力：1~20巴）的帮助下，在有机溶剂（乙醇、甲醇、异丙醇、THF）中进行氢化。在过滤出催化剂和蒸馏出溶剂之后，得到1,4,7,10-四氮杂环十二烷（产率是理论值的45~60%）。

同样可以按照该合成方法，使用烷基取代的苄基乙醇胺，例如L-2-苄基氨基丙醇或L-2-苄基氨基丁醇，以便得到在亚乙基桥中有支链

的环烯衍生物。在该合成优选的实施方式中，按照上述方法，由 L-2-苄基氨基丙醇制备 (S) -1-苄基-2-甲基-吡丙啶，并且在不分离的情况下，通过四聚合反应将其转化为 [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,11 $\alpha$ )]-2,5,8,11-甲基-1,4,7,10-四(苄基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷，然后通过氢化由它得到 [2S-(2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ ,11 $\alpha$ )]-2,5,8,11-四甲基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷。

本发明的苄基吡丙啶衍生物的环四聚合方法与现有技术中已知方法的不同之处在于，无需分离出纯的吡丙啶。因此，所述的操作方式允许该工艺在密闭体系中进行，并且因此可以避免癌基因吡丙啶对人体和环境造成的威胁。

与现有技术中已知的苄基吡丙啶环四聚合的方法不同，本发明使用化学计算量（以 1 摩尔苄基吡丙啶计为 0.25-0.35 摩尔）的酸代替催化量的酸（对-TsOH、MsOH、硫酸、BF<sub>3</sub>-醚合物或三烷基铝）。在试验时，为了按照已知方法制备大量的 1,4,7,10-四氮杂环十二烷，放大比例地进行已知方法，那么在使用催化量的对-TsOH 条件下，在就地制备苄基吡丙啶乳液的反应中，产率仅仅是理论值的 12~25%。现在已经发现，在 60~78℃ 下，在 6~9 小时之内，通过在共沸蒸馏的苄基吡丙啶乳液中连续地加入 0.25~0.35 当量的对-TsOH（以苄基吡丙啶计）可以令人惊奇地将 1,4,7,10-四苄基-1,4,7,10-四氮杂环十二烷的产率提高至理论值的 60~65%。

与现有技术相比，该方法的其它优点是高的总产率和低的废渣量（在制备吡丙啶时的硫酸钠和在氢化时的甲苯）。

## 实施例

下面的实施例是对本发明内容的进一步详细描述，而不是对其的限制。

### 实施例 1

向 95 毫升苄基乙醇胺于 690 毫升甲苯中形成的溶液中加入 53 毫

升浓硫酸。将产生的悬浮液加热至沸腾 2 小时。借助于水分离器分离出由此产生的水（14 毫升）。在冷却至 20°C 之后，在反应混合物中加入 1300 毫升水，搅拌 10 分钟并分离有机相。接着，在通风下，将含水相加入装在第二反应容器中的 92.2 克氢氧化钠于 95 毫升水中形成的溶液中。将反应混合物加热至沸点。通过蒸馏桥在第三反应容器中蒸馏 880 克水-N-苄基吡丙啶乳液。在该乳液中加入 880 毫升乙醇，并加热至 60°C。对此，在 8 小时内，经配料泵加入 38.0 克对-TsOH 于 19 毫升水中形成的溶液。在加料结束之后，回流 2 小时。接着在反应混合物中加入 12.0 克氢氧化钠于 20 毫升水中的溶液。过滤沉淀出的产物，并且用 600 毫升 2:1 乙醇-THF 混合物重结晶。将这样得到的四苄基环烯（53 克）溶解在 500 毫升异丙醇中，并且在 80°C 和 20 巴 H<sub>2</sub> 压力下用 10 克 Pd/C（10%）氢化。在过滤出催化剂之后，浓缩反应溶液，并且用甲苯重结晶出产物。得到 15.9 克（理论值的 55%）环烯，其是无色晶体。熔点 110~112°C。

## 实施例 2

与实施例 1 中描述的一样，将 95 毫升苄基乙醇胺首先与硫酸反应，接着与氢氧化钠反应。在得到的含水 N-苄基吡丙啶乳液中加入 2.6 升乙醇，并加热至 50°C。然后在 8 小时之内经配料泵加入 29.3 克对-TsOH 于 15 毫升水中形成的溶液。在加料结束之后，回流 2 小时。接着在反应混合物中加入 9.5 克氢氧化钠于 20 毫升水中形成的溶液。过滤沉淀出的产物，并且用 600 毫升 2:1 乙醇-THF 混合物重结晶。将这样得到的四苄基环烯（55.7 克）溶解在 500 毫升异丙醇中，并且在 80°C 和 20 巴 H<sub>2</sub> 压力下用 10 克 Pd/C（10%）氢化。在过滤出催化剂之后，浓缩反应溶液，并且用甲苯重结晶产物。得到 15.9 克（理论值的 58%）环烯，其是无色晶体。熔点 111~113°C。

### 实施例 3

同实施例 1, 仅仅是用 0.33 当量甲烷磺酸进行四聚合反应。产率是 52% 环烯, 熔点是 110~112°C。

表 1: 通过苄基吡丙啶的环四聚合反应进行的环烯合成的条件和产率的对照表

条 件	产 率
0.03 当量对-TsOH, 95%EtOH, (根据文献 1*)	12-25%
0.33 当量对-TsOH, 50%EtOH, 60-80°C (实施例 1)	55%
0.25 当量对-TsOH, 75%EtOH, 50-80°C (实施例 2)	58%
0.33 当量 MsOH, 50%EtOH, 70°C (实施例 3)	52%

\*文献 1: 《杂环化学杂志》(J.Heterocyclic Chem. 1968, 305)。