



(19) **HU**

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: **224 923**

(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 92 03860**

(22) A bejelentés napja: **1992. 12. 04.**

(40) A közzététel napja: **1994. 06. 28.**

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2006. 04. 28.**

(51) Int. Cl.: **C07D 257/02** (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

C07D 487/18 (2006.01)

(30) Elsőbbségi adatok:

P 41 40 779.2 **1991. 12. 06.** **DE**

(72) Feltalálók:

dr. Platzek, Johannes, Berlin (DE);
dr. Gries, Heinz, Berlin (DE)

(73) Jogosult:

Schering AG, Berlin (DE)

(74) Képviselő:

Kováts Zerna, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest

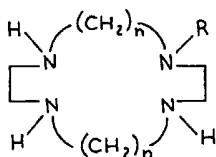
(54) **Eljárás mono-N-szubsztituált tetraaza-makrociklusos vegyületek előállítására**

(57) Kivonat

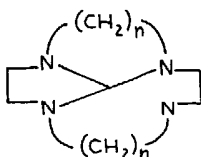
A találmány tárgya új eljárás a diagnosztikában és a terápiában felhasználható fémkomplexek előállítására alkalmazható mono-N-szubsztituált tetraaza-makrociklusos vegyületek előállítására.

Az új eljárás során (I) általános képletű mono-N-szubsztituált tetraaza-ciklododekán- és mono-N-szubsztituált tetraaza-ciklotetradekán-származékokat állítanak elő oly módon, hogy az 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánból vagy 1,5,8,11-tetraaza-ciklotetradekánból nyerhető (II) általános képletű vegyületet valamely (III), (IV), (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatják, adott esetben valamilyen oldószer jelenlétében, 0 °C–220 °C hőmérsékleten, 1–48 óra reakcióidővel, a kapott elegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre

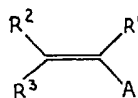
való hűtés után, egy víz/szerves oldószer keverékkel kezelik, ahol a szerves oldószer metanol, etanol, izopropanol, tetrahydrofuran vagy dioxán lehet, és –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten 0,5–12 órán át keverik, a kapott, egy nitrogénatomján egy formilcsoportot viselő, kívánt esetben izolálható intermediert egy szervetlen bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid, kalcium-hidroxid, vagy valamilyen ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C hőmérsékleten, 1–72 óra reakcióidővel, keverés közben, adott esetben a védőcsoportok ismert módon való eltávolítása után az (I) általános képletű vegyületté alakítják és ismert módon izolálják.



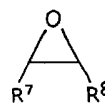
(I)



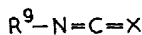
(II)



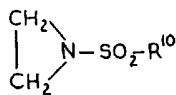
(III)



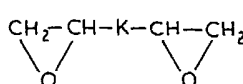
(IV)



(V)



(VI)



(VII)

HU 224 923 B1

A találmány tárgya új eljárás mono-N-szubsztituált tetraa-ciklododekán- és mono-N-szubsztituált tetraa-ciklotetradekánszármazékok előállítására.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű mono-N-szubsztituált tetraa-ciklododekán- és mono-N-szubsztituált tetraa-ciklotetradekán-származékok előállítására, ahol

n értéke 2 vagy 3, és

R jelentése $-CR^2R^3-CHR^1-A$, $-CHR^7-CH(OH)-R^8$, $-C(X)NHR^9$, $-(CH_2)_2-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport vagy egy második tetraa-ciklododekán- vagy -tetradekán-molekula, amelyek $-CH_2-CH(OH)-K-CH(OH)-CH_2-$ csoporton keresztül kapcsolódik, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos egyenes láncú vagy ciklusos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenilcsoport minden esetben 1 vagy 2 klór-, brómatommal, nitro-, 1–7 szénatomos alkoxi- vagy aralkoxicsoporthal vagy CO₂R⁴ csoporttal – ahol R⁴ jelentése hidrogénatom, egy 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport – szubsztituált,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül az R¹ csoport jelentésénél megadott vagy CO₂R⁴ csoport,

A jelentése CN, CO₂R⁴ vagy CON-R5

|
R6 csoport,

ahol

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, legfeljebb 16 szénatomos telített vagy telítetlen egyenes láncú, elágazó láncú vagy ciklusos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben 1–5 hidroxilcsoporttal vagy 1–2 CO₂R⁴ csoporttal szubsztituált és adott esetben 1–8 oxigénatomot vagy 1–3 fenilén- vagy fenilén-oxi-csoportot tartalmaz, fenil- vagy benzilcsoport, amely adott esetben 1–3 hidroxilcsoporttal vagy 16 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált, vagy R⁵ és R⁶ jelentése a nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen 5-6 tagú gyűrű, amely adott esetben egy további nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot vagy egy karbonilcsoportot is tartalmaz, és amely adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amely adott esetben 1–3 hidroxilcsoporttal szubsztituált, ahol bármelyik, jelen lévő hidroxil- és/vagy karbonilcsoport adott esetben védett,

R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–20 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–10 oxigénatomot, egy fenilén-, fenilén-oxi- vagy fenilén-dioxi-csoportot tartalmaz, és amely adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkil-, egy-három trifluor-metil-, egy-hét hidroxil-, egy-három 1–7 szénatomos alkoxi- vagy aralkoxi-, egy vagy két CO₂R⁴ csoporttal és/vagy egy vagy két fenoxi- vagy fenilcsoporttal szubsztituált, amelyek adott esetben 1–2 klór-, brómatommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituáltak, ahol bármelyik jelen lévő hidroxilcsoport adott esetben védett formában van jelen,

X jelentése oxigén- vagy kénatom, és

R⁹ jelentése fenil-, 1- vagy 2-naftil, vagy 1–6 szénatomos egyenes láncú vagy ciklusos alkilcsoport,

R¹⁰ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, -CF₃ vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, klór-, brómatommal vagy nitrocsoporttal szubsztituált, és

5 K jelentése 0–16 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1–6 oxigénatomot, 1–2 fenilén-, fenilén-oxi- vagy fenilén-dioxi-csoportot tartalmaz, és amely adott esetben 1–6 hidroxil-, hidroxil-alkil- vagy egy-hat 1–7 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi- vagy aralkoxicsoporthal szubsztituált, ahol a karboxil- és hidroxilcsoportok adott esetben védett formában vannak jelen, oly módon, hogy az 1,4,7,10-tetraa-ciklododekánból vagy 1,5,8,11-tetraa-ciklotetradekánból nyerhető (II) általános képletű vegyületet valamely (III), (IV), (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

10 R¹–R¹⁰, A, X és K jelentése a fentiekben megadott, adott esetben valamilyen oldószer jelenlétében, 0 °C–220 °C hőmérsékleten, 1–48 óra reakcióidővel, 20 kívánt esetben legfeljebb 100 atm nyomáson, a kapott elegyet, –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után, egy víz/szerves oldószer keverékkel kezeljük, ahol a szerves oldószer metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán lehet, és –20 °C és szoba- 25 hőmérséklet közötti hőmérsékleten 0,5–12 órán át keverjük, a kapott, egy nitrogénatomján egy formilcsoportot viselő, kívánt esetben izolálható intermediert egy szervesetlen bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid, kalcium-hidroxid, 30 vagy valamilyen ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C hőmérsékleten, 1–72 óra reakcióidővel, keverés közben, adott esetben a védőcsoportok ismert módon való eltávolítása után az (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk és ismert módon izoláljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek a tri-N-(karboxi-alkil)-csoporttal, előnyösen tri-N-(karboxi-metil)-csoporttal szubsztituált tetraa-ciklohexikus vegyületek fontos intermedierei, amelyek a 21–29, 31, 32, 38, 39, 42–44, 49 vagy 57–83 rendszámú fémionokkal alkotott komplexeik formájában diagnosztikumokként és 40 terapeutikumokként nyernek alkalmazást (lásd a 255 471 közzétételi számú európai szabadalmi bejelentést).

45 Minthogy a találmány szerinti vegyületek ezen komplexek, mindenekelőtt az előnyös NMR-diagnosztikumok (Macrocyclic Chemistry Congress, Hamburg, 1988) kulcsvegyületeiként jelentőséggel bírnak, előállításukat különböző úton és módon kísérelték meg anélkül, hogy kielégítő szintézisutat tudtak volna találni.

50 Így például leírták szubsztituálatlan tetraa-ciklohexikus vegyületek statisztikus monoalkilezését, illetve monoacilezését, ami azonban a viszonylag drága kiindulási amin alkalmazandó nagy feleslege, részint a terméknek a kiindulási vegyülettől való nagyon költséges 55 kromatográfiás elválasztása, valamint a többnyire igen csekély kitermelés miatt – legalábbis nagyobb mennyiségű anyag előállítására – nem alkalmas (lásd Kaden, Helv. Chim. Acta 69, 2081 (1986); Kimura, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1158 (1986); Kaden, Top. Curr. 60

Chem. 121, 157 (1984); valamint a 296 522 és a 3553450 számú európai szabadalmi bejelentések].

Ha a fentiekben ismertetett statisztikus módszerrel ellentétben célzott monoszubsztitúciót kívánnak végezni, akkor két változat lehetséges:

a) reagáltatnak valamely, három nitrogén-védőcsoporttal ellátott tetraaza-makrociklusos vegyületet, amelyet statisztikus triszubsztitúcióval nyertek;

b) reagáltatnak valamely, három nitrogén-védőcsoporttal ellátott tetraaza-makrociklusos vegyületet, amelyet célzott szintézissel állítottak elő.

Az első változatnál a védőcsoportokat (például tozilát- vagy benzoátcsoportokat) három nitrogénatomján tartalmazó intermediert egy szubsztituálatlan tetraaza-makrociklusos vegyület statisztikus triszubsztitúciójával nyerik, úgyhogy a statisztikus reakció fentiekben felsorolt hátrányai, úgymint a csekély kitermelés, elválasztási problémák (mindenelőtt nagyobb anyagmennyiségek előállításánál) itt is fellépnek [lásd például Macrocyclic Chemistry Congress, Hamburg, 1988]. Az R szubsztituens bevitelére ezután végzett célzott monoszubsztitúció után [Ciampolini, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 998 (1984); Kaden, Helv. Chim. Acta 66, 861 (1983); Basefield, Inorg. Chem. 25, 4663 (1986)] el kell távolítani a három nitrogénatomon lévő védőcsoportokat, például ammóniában lévő alkálifémmel [Helv. Chim. Acta 56, 2216 (1973); Helv. Chim. Acta 59, 1566 (1976); J. Org. Chem. 53, 3521 (1988)], lítium-alumínium-hidriddel [F. Vögtle: Liebig's Ann. Chem. (1977), 1344], Red-Al^(R)-al [E. H. Gold, J. Org. Chem. (1972), 37, 2208], Na-Hg-mal [M. Kellogg, J. Org. Chem. 1984, 49, 110], elektrolízissel [M. Hesse, Helv. Chim. Acta 71 (1988), 7, 1708] vagy hidrogén-bromid/fenol/jégeccel [N. G. Lukyanenko, Synthesis, 1988, 355]. A védőcsoportok lehasításának ezen módszerei általában rossz kitermeléssel járnak, limitálják a sarzs mennyiségét az alkalmazandó reagensmennyiség révén (például a Na-Hg-módszernél), és főként nem alkalmazhatók olyan szubsztituensek esetén, amelyek érzékeny csoportokat (például hidroxil-alkil-csoportot) tartalmaznak.

Ha a b) változat szerint járnak el, vagyis a védőcsoportokat három nitrogénatomján viselő tetraaza-makrociklusos elővegyületet célzott szintézissel kívánják előállítani, úgy két reakciópartnerből indulnak ki, amelyeket az irodalomban ismert módon ciklizálnak [például Richman, Org. Synthesis 58, 86 (1978); Atkins, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2268 (1974)]: a kiindulási vegyületek egyike egy védett nitrogénatomot tartalmaz, és a láncvégen két kilépőcsoportot (például bromatomot, mezil-oxi-csoportot, tozil-oxi-csoportot), triflátcsoportot vagy alkoxi-karbonil-csoportot) visel, melyeket a második kiindulási vegyület – ami egy, az első vegyülettől eltérő, védett triazavegyület – láncvégi nitrogénatomjai nukleofil módon kiszorítanak.

[Ha két véghelyzeti észtercsoportot tartalmazó reakciópartner alkalmaznak, úgy a ciklizálással keletkező két amidcsoportot – előnyösen diboránnal THF-ben – redukálni kell. Speciálisan ez a ciklizálási variáns azonban nem alkalmas nagyobb anyagmennyiségek

előállítására, mivel a reakciót a lehető legnagyobb hígításban kell végezni, hogy például a polimerizációt elkerüljék: lásd Tabushi, Tetrahed. Lett. 12, 1049 (1977); Kaden, Inorg. Chem. 25, 321 (1986). Az ezt követő diboránredukció termékének feldolgozása – ugyancsak mindenelőtt nagyobb sarzsoknál – szintén nem problémamentes.]

Az egyik védőcsoport lehasítása után az így szabaddá váló iminocsoport alkilezhető vagy acilezhető. Példaképpen említjük az N,N',N''-trisz(p-tolil-szulfonil)-diétén-triamin dinátriumsójának reakcióját [Ciampolini, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 998 (1984)] N-bisz(2-metánszulfonil-oxi-etil)-trifenil-metil-aminnal dimetil-formamidban 80–150 °C-on, majd a tritilcsoport ezt követő hasítását savas körülmények között. Mindkét reakciólépés kitermelése általában rossz. Ez a b) variáns ugyancsak magában hordozza az a) variánsnál felsorolt hátrányokat a második reakciópartnerből származó három védőcsoport lehasítása szempontjából.

Az eddig bemutatott statisztikus és célzott monoszubsztitúciós eljárások mellett lehetőség nyílik célzott gyűrűszintézisre is, amelynél a kívánt R szubsztituens a ciklizálási reakcióban alkalmazandó két reakciópartner egyike már tartalmazza.

A védőcsoportok eltávolításának a fentiekben már vázolt problematikája mellett azt találták, hogy az így végzett ciklizálás általában csekély kitermeléssel megy végbe, összehasonlítva a csak védőcsoportokkal ellátott reakciópartnerekkel végzett reakciókkal [lásd Atkins, J. Amer. Chem. Soc. 96, 2268 (1974); Richman, Org. Synthesis 58, 86 (1978); Fabbri, Inorg. Chem. 25, 4131 (1986); Gazetta, Chimica Italiana 115, 399 (1985)]. Ezenfelül az R szubsztituens hordozó reakciópartner csak egy igen gyakran több lépésből álló reakcióban, speciálisan lehet szintetizálni [lásd például Bulkowski, J. Org. Chem. 47, 412 (1982)].

A nagyszámú kísérlet ellenére sem sikerült eddig kielégítő szintézisutat találni az (I) általános képletű mono-N-szubsztituált tetraaza-makrociklusos vegyületek előállítására, amelyek az NMR- és röntgendiagnosztikában értékes tri-N-(karboxi-alkil)-fémkomplexek kulcsvegyületei.

A találmány feladata ennél fogva olyan eljárás kidolgozása, amely mindenelőtt alkalmas nagyobb anyagmennyiségek előállítására.

A feladatot a következők szerint oldottuk meg.

Azt találtuk, hogy meglepő módon egyetlen funkciós csoport szelektív bevitelével előállíthatjuk az (I) általános képletű mono-N-szubsztituált tetraaza-makrociklusos vegyületeket, ahol

n értéke 2 vagy 3, és

R jelentése $-CR^2R^3-CHR^1-A$, $-CHR^7-CH(OH)-R^8$, $-C(X)NHR^9$, $-(CH_2)_2-NHSO_2R^{10}$ általános képletű csoport vagy egy második tetraaza-ciklododekán- vagy -tetradekán-molekula, amelyik $-CH_2-CH(OH)-K-CH(OH)-CH_2-$ csoporton keresztül kapcsolódik, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos egyenes láncú vagy ciklusos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenilcsoport minden esetben 1 vagy

2 klór-, brómatommal, nitro-, 1–7 szénatomos alkoxi- vagy aralkoxicsoporthal vagy CO_2R^4 csoporttal – ahol R^4 jelentése hidrogénatom, egy 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport – szubsztituált,

R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül az R^1 csoport jelentésénél megadott vagy CO_2R^4 csoport,

A jelentése CN, CO_2R^4 vagy CON- R^5

|
R6 csoport,

ahol

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, legfeljebb 16 szénatomos telített vagy telítetlen egyenes láncú, elágazó láncú vagy ciklusos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben 1–5 hidroxilcsoporttal vagy 1–2 CO_2R^4 csoporttal szubsztituált és adott esetben 1–8 oxigénatomot vagy 1–3 fenilén- vagy fenilén-oxi-csoportot tartalmaz, fenil- vagy benzilcsoport, amely adott esetben 1–3 hidroxilcsoporttal vagy 16 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált, vagy R^5 és R^6 jelentése a nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen 5-6 tagú gyűrű, amely adott esetben egy további nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot vagy egy karbonilcsoportot is tartalmaz, és amely adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amely adott esetben 1–3 hidroxilcsoporttal szubsztituált, ahol bármelyik, jelen lévő hidroxil- és/vagy karbonilcsoport adott esetben védett,

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–20 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–10 oxigénatomot, egy fenilén-, fenilén-oxi- vagy fenilén-dioxi-csoportot tartalmaz, és amely adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkil-, egy-három trifluor-metil-, egy-hét hidroxil-, egy-három 1–7 szénatomos alkoxi- vagy aralkoxi-, egy vagy két CO_2R^4 csoporttal és/vagy egy vagy két fenoxi- vagy fenilcsoporttal szubsztituált, amelyek adott esetben 1–2 klór-, brómatommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituáltak, ahol bármelyik jelen lévő hidroxilcsoport adott esetben védett formában van jelen,

X jelentése oxigén- vagy kénatom, és

R^9 jelentése fenil-, 1- vagy 2-naftil, vagy 1–6 szénatomos egyenes láncú vagy ciklusos alkilcsoport,

R^{10} jelentése 1–6 szénatomos alkil-, $-\text{CF}_3$ vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, klór-, brómatommal vagy nitrocsoporthal szubsztituált, és

K jelentése 0–16 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1–6 oxigénatomot, 1–2 fenilén-, fenilén-oxi- vagy fenilén-dioxi-csoportot tartalmaz, és amely adott esetben 1–6 hidroxil-, hidroxil-alkil- vagy egy-hat 1–7 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi- vagy aralkoxicsoporthal szubsztituált, ahol a karboxil- és hidroxilcsoportok adott esetben védett formában vannak jelen, oly módon, hogy valamely (II) általános képletű tetraaza-ciklododekánt vagy -pentadekánt valamely (III), (IV), (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R^1 – R^{10} , A, X és K jelentése a fentiekben megadott, adott esetben valamilyen oldószer jelenlétében, 0 °C–220 °C hőmérsékleten, 1–48 óra reakcióidővel,

kívánt esetben legfeljebb 100 atm nyomáson, a kapott elegyet, –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után, egy víz/szerves oldószer keverékkel kezeljük, ahol a szerves oldószer metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofuran vagy dioxán lehet, és –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten 0,5–12 órán át keverjük, a kapott, egy nitrogénatomján egy formilcsoportot viselő, kívánt esetben izolálható intermediert egy szervesetlen bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid, kalcium-hidroxid, vagy valamilyen ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C hőmérsékleten, 1–72 óra reakcióidővel, keverés közben, adott esetben a védőcsoportok ismert módon való eltávolítása után az (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk és ismert módon izoláljuk.

A találmány szerinti új eljárásban intermediereként használt (II) általános képletű tetraaza-triciklotridekánokat, illetve tetraaza-triciklopentadekánokat a szakirodalomból ismert módszerekkel állíthatjuk elő, például úgy, hogy 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánt, illetve 1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekánt dimetil-formamid-dimetil-acetáttal reagáltatunk [4 085 106 és 4 130 715 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások, J. Am. Chem. Soc. 102, 6364 (1980), EP 292 689 számú európai szabadalmi leírás].

Ezt a reakciólépést előnyösen magában foglalja a találmány szerinti eljárás anélkül, hogy a (II) általános képletű intermediert izolálnunk kellene (egyedényes, „Eintopf”-reakció).

A találmány szerinti eljárás egyik speciális megvalósítási formája olyan (I) általános általános képletű vegyületek előállítása, ahol

R jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R^1 , R^2 , R^3 és A jelentése a fenti, olyan módon, hogy tetraaza-ciklotridekánt vagy -pentadekánt valamely (III) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

R^1 , R^2 , R^3 és A jelentése a fenti, ahol minden jelen lévő hidroxil- és/vagy karboxilcsoport adott esetben védett, adott esetben oldószer jelenlétében, ahol oldószerként előnyösen aprotikus oldószereket, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert használunk, 0 °C–210 °C, előnyösen 50 °C–180 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a (III) általános képletű edukt oldására adott esetben használt oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – 12–48 óra reakcióidővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofuran vagy dioxán elegyével kezeljük, majd 0,5–12 órán át keverjük –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, ezt követően az így kapott, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó, kívánt esetben izolálható intermediert valamilyen szervesetlen bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C kö-

zötti hőmérsékleten keverés közben, adott esetben a védőcsoportok önmagában ismert módon való eltávolítása után valamely (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

Ha R^1 jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport, akkor ezek közül előnyös a metilcsoport és az etilcsoport. További előnyös R^1 szubsztituens a hidrogénatom és az adott esetben szubsztituált fenilcsoport: a fenilcsoporton előnyös szubsztituens a nitrocsoport, egy 1–7 szénatomos alkoxycsoport, mindenekelőtt a metoxi- és az etoxycsoport, valamint egy CO_2R^4 általános képletű csoport, ahol R^4 jelentése előnyösen hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, terc-butil-csoport vagy benzilcsoport.

Az R^5 és R^6 csoportok jelentése előnyösen hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, 2-hidroxi-etil-csoport, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil-csoport, 1-(hidroxi-metil)-etil-csoport, propilcsoport, izopropenilcsoport, 2-hidroxi-propil-csoport, 3-hidroxi-propil-csoport, 2,3-dihidroxi-propil-csoport, butilcsoport, izobutilcsoport, izobutenilcsoport, 2-hidroxi-butil-csoport, 3-hidroxi-butil-csoport, 4-hidroxi-butil-csoport, 2-hidroxi-2-metil-butil-csoport, 3-hidroxi-2-metil-butil-csoport és 4-hidroxi-2-metil-butil-csoport, 2-hidroxi-izobutil-csoport, 3-hidroxi-izobutil-csoport, 2,3,4-trihidroxi-butil-csoport, 1,2,4-trihidroxi-butil-csoport, pentilcsoport, ciklopentilcsoport, 2-metoxi-etil-csoport, hexilcsoport, decilcsoport, tetradecilcsoport, trietilenglikol-metil-éter-csoport, tetraetilenglikol-metil-éter-csoport és metoxi-benzil-csoport. Az amidcsoport az amid-nitrogénatom közrefogásával kialakult heterociklusos 5 tagú vagy 6 tagú gyűrű is lehet. Példaképpen megemlíthetjük a következőket: pirrolidinilgyűrű, piperidinilgyűrű, pirazolidinilgyűrű, pirrolinilgyűrű, pirazonilgyűrű, piperazinilgyűrű, morfolinilgyűrű, imidazolidinilgyűrű, oxalidinilgyűrű, tiazolidinilgyűrű.

A (III) általános képletű szubsztrátumokban az adott esetben jelen lévő karboxil- és/vagy hidroxilcsoportok előnyösen védett formában vannak.

Savvédőcsoportokként rövid szénláncú alkilcsoportok, aril- és aralkilcsoportok jönnek számításba, úgymint metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, n-butilcsoport, terc-butil-csoport, fenilcsoport, benzilcsoport, difenil-metil-csoport, trifenil-metil-csoport, bisz(p-nitro-fenil)-metil-csoport, valamint a trialkil-szilil-csoportok.

A védőcsoportokat a szakember számára ismert eljárásokkal hasítjuk le, például hidrolízissel, hidrogenolízissel, az észter alkalikus elszappanosításával vízes-alkoholos oldatban $0\text{ }^\circ\text{C}$ – $50\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérséklet-tartományban, ásványi savakkal végzett savas elszappanosítással vagy például a terc-butil-észterek esetén trifluor-ecetsavval végzett savas elszappanosítással.

Hidroxi-védőcsoportokként például a benzilcsoport, 4-metoxi-benzil-csoport, 4-nitro-benzil-csoport, tritilcsoport, difenil-metil-csoport, trimetil-szilil-csoport, dime-til-terc-butil-szilil-csoport, difenil-terc-butil-szilil-csoport jöhet szóba.

A hidroxycsoportok előfordulhatnak például THP-éterként, O-alkoxi-etil-éterként, MEM-éterként

vagy aromás vagy alifás karbonsavak, így például ecetsav vagy benzoésztereként is. Poliolkok esetén a hidroxilcsoportok például acetonnal, acetaldehiddel, ciklohexanonnal vagy benzaldehiddel képzett ketál formájában is lehetnek védve.

A hidroxi-védőcsoportokat a szakember számára az irodalomból ismert módszerekkel, például hidrogenolízissel, lítium/ammóniával végzett redukív hasítással, az éterek és ketálok savas kezelésével vagy az észterek alkalikus kezelésével távolíthatjuk el (lásd például „Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Greene, John Wiley and Sons 1981).

A találmány egy további speciális megvalósítási módja eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése a fenti, olyan módon, hogy tetra- és ciklotridekánt vagy -pentadekánt valamely (IV) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol

R^7 és R^8 jelentése a fentiekben megadott, és az adott esetben jelen lévő hidroxil- és/vagy karboxilcsoportok adott esetben védve vannak, adott esetben oldószer jelenlétében, ahol oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, dime-til-acetamidot, dimetil-szulfoxidot, hexánt vagy étert használunk, $0\text{ }^\circ\text{C}$ – $220\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten – melletts magasabb reakció-hőmérséklet esetén a (IV) általános képletű vegyület oldására adott esetben alkalmazott oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – vagy autoklávban $1\text{--}100\text{ atm}$ nyomáson $1\text{--}48\text{ óra}$ reakcióidővel, majd az így kapott reakcióelegyet $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és $80\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofuran vagy dioxán elegyével kezeljük, és $0,5\text{--}12\text{ óra}$ át, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten keverjük, és a kapott, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó, adott esetben izolálható intermediert szervetlen bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával $0\text{ }^\circ\text{C}$ – $150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, $1\text{--}72\text{ óra}$ reakcióidővel, keverés közben, adott esetben a védőcsoportok önmagában ismert módon való eltávolítása után (I) általános képletű vegyülettel alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

Az R^7 és R^8 csoportok jelentése előnyösen hidrogénatom, metilcsoport, etilcsoport, 2-hidroxi-etil-csoport, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etil-csoport, 1-(hidroxi-metil)-etil-csoport, propilcsoport, izopropenilcsoport, 2-hidroxi-propil-csoport, 3-hidroxi-propil-csoport, 2,3-dihidroxi-propil-csoport, butilcsoport, izobutilcsoport, izobutenilcsoport, 2-hidroxi-butil-csoport, 3-hidroxi-butil-csoport, 4-hidroxi-butil-csoport, 2-hidroxi-2-metil-butil-csoport, 3-hidroxi-2-metil-butil-csoport és 4-hidroxi-2-metil-butil-csoport, 2-hidroxi-izobutil-csoport, 3-hidroxi-izobutil-csoport, 2,3,4-trihidroxi-butil-csoport,

1,2,4-trihidroxi-butyl-csoport, pentilcsoport, ciklopentil-csoport, 2-metoxi-etil-csoport, hexilcsoport, decilcsoport, tetradecilcsoport, trietilenglikol-metil-éter-csoport, tetraetilenglikol-metil-éter-csoport és metoxi-benzil-csoport, valamint a következő csoportok:

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{11}\text{H}_{22}-\text{OH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-\text{CH}_3-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{C}_5\text{H}_{11}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{OH}-$,
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5-\text{CH}_3-$,
 $-\text{C}_9\text{H}_{18}-\text{OH}-$,
 $-\text{C}_9\text{H}_{18}-\text{COOH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{COOH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}-$,
 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_3-\text{C}_5\text{H}_{11}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{10}\text{H}_{20}-\text{COOH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_5\text{H}_{11}-$ csoport.

Illékony epoxidok, így például etilén- vagy propilén-oxid alkalmazása esetén a reakciót autoklávban végezzük.

A (IV) általános képletű szubsztátumokban adott esetben jelen lévő karboxil- és/vagy hidroxicsoporthok előnyösen védett formában vannak úgy, mint azt az előbbiekben a (III) általános képletű szubsztátumok esetére leírtuk.

A találmány egy további speciális módja eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (c) általános képletű csoport, ahol

X és R⁹ jelentése az 1. igénypontban megadott,

olyan módon, hogy tetraaza-triciklotridekánt, illetve tetraaza-triciklopentadekánt egy (V) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol X és R⁹ jelentése a fentiekben megadott, adott esetben oldószer jelenlétében, oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert alkalmazva, 0 °C–180 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén az (V) általános képletű vegyület oldására adott esetben használt oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – 1–48 óra reakcióidővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük 0,5–12 óra reakcióidővel, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, keverés közben, majd a kapott, kívánt esetben izolálható, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó intermediert szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten, 1–72 óra alatt, keverés közben valamely (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, és a kapott (I) általános

képletű vegyületet önmagában ismert módon, előnyösen izoláljuk.

A találmány még egy további speciális megvalósítási módja eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (d) általános képletű csoport, ahol

R¹⁰ jelentése az 1. igénypontban megadott, olyan módon, hogy tetraaza-triciklotridekánt, illetve tetraaza-triciklopentadekánt egy (VI) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol R¹⁰ jelentése a fenti, oldószer jelenlétében, oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert használva, 0 °C–180 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a használt oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – 1–48 óra reakcióidővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük, 0,5–12 órán át keverve, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, majd az így kapott, adott esetben izolálható, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó intermediert szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten 1–72 óra reakcióidővel keverés közben valamely (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

Az R¹⁰ csoport jelentése előnyösen fenilcsoport és 4-metil-fenil-csoport.

A találmány további speciális megvalósítási módja eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (e) általános képletű bisz(β-hidroxi)-alkilén-csoporton keresztül kapcsolódó második 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán- vagy 1,4,7,10-tetraaza-ciklotetradekán-molekula, ahol az (e) általános képletű csoportban

K jelentése a fentiekben megadott, oly módon, hogy tetraaza-triciklopentadekánt vagy -pentadekánt egy (VII) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatjuk – melyben K jelentése a fentiekben megadott, mimellett a jelen lévő hidroxilcsoportok adott esetben védve vannak – adott esetben oldószer jelenlétében, ahol oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert használunk, 0 °C–220 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a (VII) általános képletű vegyület oldására adott esetben alkalmazott oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – vagy autoklávban 1–100 atm nyomáson, 1–48 óra reakcióidővel, majd a kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük 0,5–12 órán át, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten való keverés köz-

ben, majd az így kapott, adott esetben izolálható, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó intermediert szervetlen bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten, 1–72 óra reakcióidővel való keveréssel, adott esetben a védőcsoportok önmagában ismert módon való eltávolítása után valamely (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

Előnyös K hidtagok például a következő csoportok:

$-C_2H_4-$
 $-CH_2-$
 $-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-O-(CH_2CH_2O)_2-CH_2-$
 $-CHOH-$
 $-CHOH-CHOH-$
 $-CHOH-CHOH-CHOH-$
 $-CH_2-O-CH_2-CHOH-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-O-C_6H_4-O-CH_2-$
 $-CH_2-O-C_4H_8-O-CH_2-$
 $-C(CH_2OH)_2-$
 $-CH(CH_2OH)-$
 $-CH_2-O-C_6H_4-O-C_6H_4-O-CH_2-$
 $-CHOH-CHOH-CHOH-CHOH-$
 $-CH_2-O-CH_2-C(CH_2OH)_2-CH_2-O-CH_2-$
 $-CH_2-CH(CH_2OCH_3)-CH_2-$
 $-CH(OCH_3)-$
 $-CH_2-O-CH_2-C_6H_4-CH_2-O-CH_2-$

A (III)–(VI) általános képletű szubsztátumokkal elentétben, amelyeket – a (II) általános képletű kiindulási vegyületekre (eduktokra) vonatkoztatva – ekvimoláris mennyiségtől tetszés szerinti feleslegig, előnyösen 1,05–2,0 ekvivalens mennyiségben reagáltatunk, a (VII) általános képletű szubsztátumot 0,5–3,0 ekvivalens feleslegben alkalmazzuk.

A (VII) általános képletű szubsztátumban adott esetben jelen lévő hidroxilcsoportok előnyösen védett formában vannak, amint azt az előbbieken a (III) általános képletű szubsztátumnál leírtuk.

A találmány szerinti eljárás kitűnik a nagy hozammal, a reakciólépések kis számával, a kívánt R szubsztituens tág variációs lehetőségével, a léptéknövelés (up-scaling) problémamentes kivitelezésével, részben az oldószer lehetséges elhagyásával, valamint a végtermékek problémamentes tisztításával.

A következő példák a találmány közelebbi bemutatását szolgálják.

A (III) általános képletű vegyületekkel végzett reakciók

1. példa

a) 1- és 4-Formamido-10-[(2-etoxi-karbonil)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán elegye
 20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk

nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forrásig melegítjük, és eközben az oldószert részben ledesztilláljuk. Ezt követően nitrogénatmoszférában 13,94 g (139,2 mmol) akrilsav-etil-észtert adunk hozzá, és lassan (30 percen belül) 80 °C-ra melegítjük. A reakcióelegyet 12 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Az elegyet jégfürdőben 0 °C-ra hűtjük, és 150 ml etanol/20 ml víz elegyét adunk hozzá. Ezután 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. Vákuumban szárazra bepároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, futtatószerként etanol/konc. vizes ammónia=10/1 elegyet használunk. A főfrakciókat bepároljuk, és 31,71 g sárgás olajat kapunk (az elméleti érték 91%-át).

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 55,98% H 9,39% N 18,65%
 mért: C 55,91% H 9,43% N 18,59%

b) 10-(2-Karboxi-etil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

Az 1a) példa szerinti cimbeli vegyület 31,0 g-ját (103,2 mmol-ját) 150 ml etanol/150 ml víz elegyben felvesszük, 46,32 g (825,6 mmol) kálium-hidroxidot adunk hozzá, és 12 órán át főzzük visszafolyó hűtő alkalmazásával. Jégfürdőben 0 °C-ra hűtjük. Az elegyet pH=6,0 értékre állítjuk be 6 n sósavval, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot extraháljuk 300 ml metanol/50 ml metilén-klorid elegyével és leszűrjük a kálium-kloridról. A leszűrt oldatot vákuumban bepároljuk és fordított fázisú oszlopon tisztítjuk (RP18/futtatószer: tetrahidrofurán/vízből álló gradiens). Hozam: 23,02 g (az elméleti 87%-a) sárgás, viszkózus olaj, amely rövid idő múlva megdermed.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 56,23% H 9,44% N 21,86%
 mért: C 56,17% H 9,51% N 21,83%

2. példa

10-(2-Ciano-etil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forrásig melegítjük, és eközben ledesztilláljuk az oldószert. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot szobahőmérsékletre lehűtjük. Nitrogénatmoszférában 9,24 g (174,15 mmol) akrilsavnitrilt csepegtetünk hozzá, és lassan felmelegítjük 75 °C-ra. Az elegyet 9 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Lehűtjük szobahőmérsékletre, és 120 ml metanol/30 ml víz elegyét adunk hozzá. 10 percig keverjük ezen a hőmérsékleten. Ezt követően 13,93 g (348,3 mmol) nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és 24 órán át keverjük 40 °C-on. Vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot háromszor extraháljuk forró (80 °C) toluollal. A szerves fázist kálium-hidroxidon szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 23,28 g (az elméleti érték 89%-a) halvány-sárga olaj, amely állás közben kristályosodik.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 58,63% H 10,29% N 31,08%
 mért: C 58,57% H 10,34% N 30,96%

3. példa

10-[(2-Fenil-2-karboxi)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forrásig melegítjük, és eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot szobahőmérsékletre lehűtjük. Nitrogénatmoszférában 24,55 g (139,32 mmol) 2-fenil-vinilsav-etil-észtert csepegtetünk hozzá, és lassan 130 °C-ra melegítjük fel. Az elegyet 12 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Lehűtjük szobahőmérsékletre, és 150 ml metanol/150 ml víz elegyet adunk hozzá. Ezt követően 30 percig keverjük szobahőmérsékleten. 52,11 g (928,8 mmol) kálium-hidroxidot adunk hozzá, és 12 órán át főzzük az elegyet visszafolyó hűtő alkalmazásával. Jégfürdőben 0 °C-ra lehűtjük, és konc. sósavval pH=7 értékre állítjuk be, majd szárazra pároljuk. A maradékot 250 ml metanol/50 ml metilén-klorid elegyben felvesszük. A kivált kálium-kloridot leszűrjük, és a szüredéket vákuumban besűrítjük. A maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, eluálószerként metil-terc-butil-éter/metanol/konc. vizes ammónia=6/2/1 arányú elegyet használunk. Kitermelés: 28,27 g (az elméleti érték 76%-a) üveges szilárd anyag. Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva): számított: C 63,72% H 8,81% N 17,48% mért: C 63,64% H 8,93% N 17,37%

4. példa

11-(2-Ciano-etil)-1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekán

20,0 g (99,83 mmol) 1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 13,68 g (114,8 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forrásig melegítjük, és eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot szobahőmérsékletre lehűtjük. Nitrogénatmoszférában 6,36 g (119,8 mmol) akrilsavnitrilt csepegtetünk hozzá, és lassan felfelemelegítjük 75 °C-ra. Az elegyet 9 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Lehűtjük szobahőmérsékletre, és 120 ml metanol/30 ml víz elegyet adunk hozzá, majd 10 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezt követően 11,98 g (299,5 mmol) nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és 24 órán át keverjük 40 °C-on. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot háromszor extraháljuk forró (80 °C) toluollal. A szerves fázist kálium-hidroxidon szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. Kitermelés: 21,75 g (az elméleti érték 86%-a) halvány-sárga olaj, amely állás közben kristályosodik. Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva): számított: C 61,62% H 10,74% N 27,64% mért: C 61,53% H 10,84% N 27,52% Az előbbi példákkal analóg módon állítjuk elő az 1a. és 1b. táblázatban összefoglalt vegyületeket.

1a. táblázat

(la)	(lb)	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldószer	Felesleg (alkén)	Kitermelés (%)	Elemanalízis (%)			
R									
(a ₁)		100 °C 12 h	–	1,2	87	C 57,30 C 57,35	H 9,62 H 9,58	N 17,82 N 17,87	(szám.)
(b ₁)		120 °C 12 h	–	1,3	92	C 54,82 C 54,73	H 8,66 H 8,71	N 15,04 N 14,97	(szám.)
(c ₁)		130 °C 12 h	–	1,5	84	C 63,80 C 63,75	H 8,57 H 8,50	N 14,88 N 14,84	(szám.)
(d ₁)		130 °C 12 h	CH ₂ Cl ₂	1,5	81	C 56,99 C 56,93	H 7,41 H 7,50	N 16,62 N 16,54	(szám.)
(e ₁)		100 °C 24 h	–	1,2	93	C 53,11 C 53,20	H 9,29 H 9,21	N 25,81 N 25,74	(szám.)

1b. táblázat

(lc) R	Bázis/oldószer	Felesleg bázis (eq.)	Hőm. (°C)	Idő (h)	Kitermelés (%)	Elemanalízis (%)			
(f ₁)	KOH MeOH/H ₂ O 1:1	8	reflux	12	83	C 57,75 C 57,68	H 9,69 H 9,78	N 20,72 N 20,67	(szám.)
(g ₁)	KOH EtOH/H ₂ O 1:1	10	reflux	24	79	C 49,99 C 49,90	H 8,39 H 8,46	N 19,43 N 19,37	(szám.)
(h ₁)	KOH MeOH/H ₂ O 1:1	8	reflux	12	85	C 63,72 C 63,65	H 8,81 H 8,87	N 17,48 N 17,39	(szám.)

1b. táblázat (folytatás)

(lc) R	Bázis/oldószer	Felesleg bázis (eq.)	Hőm. (°C)	Idő (h)	Kiterme- lés (%)	Elemanalízis (%)			
(i ₁)	KOH MeOH/H ₂ O 1:1	8	50 °C	24	79	C 55,88 C 55,84	H 7,45 H 7,52	N 19,16 N 19,08	(szám.)
(j ₁)	NaOH MeOH/H ₂ O 4:1	3	RT	24	89	C 54,29 C 54,23	H 10,35 H 10,29	N 28,78 N 28,81	(szám.)

Reakciók a (IV) általános képletű vegyületekkel

5. példa

a) 1- és 4-Formamido-10-(6-hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán elegye

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Lassan forráspontra (refluxhőmérsékletre) melegítjük, és közben az oldószert ledesz-tilláljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük az elegyet. A maradékot 0 °C-ra hűtjük. A maradékot 50 ml toluolban oldjuk, és az oldatot autoklávba töltjük. Ehhez 20,23 g (348,3 mmol) propilén-oxidot adunk, és az autoklávot lezárjuk. Ezután 24 órán át tartjuk 100 °C-on. Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot felvesszük 120 ml metanol/30 ml víz elegyben. Ezután egy órán át keverjük szobahőmérsékleten. Vákuumban besűrítjük, és a maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, oldószerként metanol/izo-propanol/vizes konc. ammónia=15/5/1 elegyet használunk. A főfrakciókat vákuumban bepároljuk, így 26,7 g (az elméleti érték 89%-a) gyengén sárgás színű olajat kapunk.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoz-tatva):

számított: C 55,79% H 9,36% N 16,27%

mért: C 55,82% H 9,29% N 16,20%

b) 10-(6-Hidroxi-2,2-dimetil-1,3-dioxepan-5-il)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

Az 5a) példa szerinti címbeli vegyület 35,0 g-jához (101,6 mmol-jához) – amely 200 ml metanol/50 ml víz elegyben van – 57,0 g (1,02 mol) kálium-hidroxidot adunk, és az elegyet 5 órán át főzzük visszafolyó hűtő alkalmazásával. Vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot háromszor extraháljuk 200 ml forró (80 °C) toluollal. A szerves fázist kálium-hidroxidon szárítjuk, és bepároljuk vákuumban.

Kitermelés: 31,5 g (az elméleti érték 98%-a) halvány-sárga, viszkózus olaj, amely állás közben megszilárdul.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 56,93% H 10,19% N 17,71%

mért: C 56,87% H 10,25% N 17,63%

6. példa

a) 1- és 4-Formamido-10-(2-hidroxi-propil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán elegye

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Lassan forráspontra (refluxhőmérsékletre) melegítjük, közben az oldószert ledesz-tilláljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük az elegyet. A maradékot 0 °C-ra hűtjük. A maradékot 50 ml toluolban oldjuk, és az oldatot autoklávba töltjük. Ehhez 20,23 g (348,3 mmol) propilén-oxidot adunk, és az autoklávot lezárjuk. Ezután 24 órán át tartjuk 100 °C-on. Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot felvesszük 120 ml metanol/30 ml víz elegyben. Ezután egy órán át keverjük szobahőmérsékleten. Vákuumban besűrítjük, és a maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, oldószerként metanol/izo-propanol/vizes konc. ammónia=10/5/1 elegyet használunk. A főfrakciókat vákuumban bepároljuk, így 26,7 g (az elméleti érték 89%-a) gyengén sárgás színű olajat kapunk.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 55,79% H 10,14% N 21,69%

mért: C 55,72% H 10,19% N 21,61%

b) 10-(2-Hidroxi-propil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

A 6a) példa szerinti címbeli vegyület 26,0 g-jához (100,63 mmol-hoz) – amely 250 ml vízben van – 45,2 g (805,1 mmol) kálium-hidroxidot adunk, és visszafolyó hűtő alkalmazásával 5 órán át főzzük az elegyet. Vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot háromszor extraháljuk 200 ml forró (80 °C-os) toluollal. A szerves fázist kálium-hidroxidon megszáritjuk, és vákuumban besűrítjük.

Kitermelés: 22,02 g (az elméleti érték 95%-a) gyengén sárgás olaj, amely rövid idő múlva megdermed.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 57,36% H 11,38% N 24,32%

mért: C 57,30% H 11,43% N 24,28%

7. példa

10-[2-Hidroxi-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxa-pentil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Lassan forráspontra (refluxhőmérsékletre) melegítjük, közben az oldószert ledesz-tilláljuk. Az elegyet ezután csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot 40 °C-ra lehűtjük. Ehhez nitro-

génatmoszférában 24,04 g (127,7 mmol) 2,2-dimetil-4-(2',3'-epoxi)-propoxi-metil-1,3-dioxolánt csepegtetünk, és lassan (egy órán belül) 110 °C-ra melegítjük. Az elegyet 12 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Szobahőmérsékletre lehűtjük és 120 ml metanol/30 ml H₂O elegyét adjuk hozzá. Ezután 30 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ehhez 65,1 g (1,16 mol) kálium-hidroxidot adunk, majd 5 órán át főzzük visszafolyó hűtő alkalmazásával. Az elegyet ezt követően vákuumban besűrítjük, és a maradékot háromszor extraháljuk 200 ml forró (80 °C-os) toluollal. Az egyesített szerves fázisokat kálium-hidroxidon szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, futtatószerként metanol/víz/vizes konc. ammónia=8/2/1 arányú elegyet használunk. A főfrakciókat szárazra pároljuk, a maradékot 500 ml forró toluolban oldjuk. Az oldhatatlan részeket szűréssel eltávolítjuk (Kiesel-gél), és az oldatot szárazra pároljuk. Kitermelés: 36,41 g (az elméleti érték 87%-a) halványsárga, viszkózus olaj.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):
számított: C 56,64% H 10,07% N 15,54%
mért: C 56,53% H 10,13% N 15,49%

8. példa

10-[3-(4-Nitro-fenoxi)-2-(hidroxipropil)]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán (tetrahidrokloridként)

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forráspontra melegítjük, eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően az elegyet csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot szobahőmérsékletre lehűtjük. Ehhez nitrogénatmoszférában 29,46 g (150,93 mmol) 4-(nitro-fenil)-2,3-epoxi-propil-éter 100 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük. Ezután az elegyet lassan 120 °C-ra melegítjük fel, eközben ledesztilláljuk a metilén-kloridot (a vége felé csökkentett nyomáson). Az elegyet 12 órán át keverjük 120 °C-on. Szobahőmérsékletre lehűtjük, és 160 ml metanol/20 ml víz elegyét adjuk hozzá. Ezután 30 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyhez 50 ml tömény sósavat adunk, és 12 órán át hevítjük visszafolyó hűtő alkalmazásával. Ezt követően vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot metanol/éter elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés: 48,27 g (az elméleti érték 81%-a) sárgás színű kristályos por.

Elemanalízis-adatok (klórmentes vegyületre vonatkoztatva):

számított: C 55,57% H 7,95% N 19,06%
mért: C 55,49% H 8,03% N 19,01%

9. példa

a) 11-[3-(4-Nitroxi-fenoxi)-2-(hidroxipropil)]-1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekán (tetrahidrokloridként)

20,0 g (99,83 mmol) 1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 13,68 g (114,8 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált

adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forráspontra melegítjük, eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően az elegyet csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot lehűtjük szobahőmérsékletre. Nitrogénatmoszférában 23,38 g (119,8 mmol) 4-(nitro-fenil)-2,3-epoxi-propil-éter 100 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük hozzá. Ezt követően lassan 120 °C-ra melegítjük, eközben a metilén-kloridot ledesztilláljuk (a vége felé csökkentett nyomáson). Az elegyet 12 órán át keverjük 120 °C-on. Lehűtjük szobahőmérsékletre, és 150 ml metanol/20 ml víz elegyét adjuk hozzá. Ezután 30 percen át keverjük az elegyet szobahőmérsékleten. 100 ml tömény sósavat adunk hozzá, és 12 órán át hevítjük visszafolyó hűtő alkalmazásával. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot átkristályosítjuk metanol/éter elegyből.

Kitermelés: 41,61 g (az elméleti érték 77%-a) sárgás, kristályos por.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):
számított: C 42,16% H 6,89% N 12,94% Cl 26,20%
mért: C 42,10% H 6,93% N 12,90% Cl 26,08%

10. példa

a) 1- és 4- és 8-Formamido-11-[2-hidroxi-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-etil]-1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekán elegye

20,0 g (99,83 mmol) 1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 13,68 g (114,8 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Lassan forráspontra melegítjük az elegyet, eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot lehűtjük szobahőmérsékletre. Nitrogénatmoszférában 17,2 g (119,8 mmol) 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-etilén-oxidot csepegtetünk hozzá, majd lassan 130 °C-ra melegítjük. Az elegyet 12 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Lehűtjük 0 °C-ra, és 160 ml metanol/40 ml víz elegyét adjuk hozzá, ezt követően 1 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Vákuumban szárazra pároljuk az elegyet, és a maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk (futtatószerként metil-terc-butil-éter/metanol/konc. vizes ammónia=15/5/1 arányú elegyét használjuk).

Kitermelés: 33,1 g (az elméleti érték 89%-a) világossárga, viszkózus olaj.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra számítva):
számított: C 58,04% H 9,74% N 15,04%
mért: C 58,13% H 9,61% N 14,92%

b) 11-[2-Hidroxi-2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il)-etil]-1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekán

A 10a) példa szerinti címbeli vegyület 32,0 g-jához (87,22 mmol-jához) – amely 200 ml metanol/100 ml víz elegyben van – 39,15 g (698 mmol) kálium-hidroxidot adunk, és az elegyet 5 órán át főzzük visszafolyó hűtő alkalmazásával. Vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot háromszor extraháljuk 200 ml forró (80 °C-os) toluollal. A szerves fázist kálium-hidroxidon szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 28,85 g (az elméleti érték 96%-a) halványsárga, viszkózus olaj, amely rövid idő múlva megszilárdul.

Elemenálízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):
számított: C 59,27% H 10,53% N 16,26%
mért: C 59,18% H 10,61% N 16,17%

Az előbbi példákkal analóg módon állítjuk elő a 2a. és 2b. táblázatban összefoglalt vegyületeket, melyek közül néhányának a spektrumadatait az alábbiakban adjuk meg.

2a. táblázat

1. Tömegspektrum: $M/Z=345$ ($M+H^+$).

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 1,26–1,45 d (CH_3); 2,18–3,00 m ($>N-CH_2-CH_2-N<$); 3,18–3,65 m; 3,72–4,17 m [2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il-CH(OH)-csoport]; 8,11–8,19 s ($>N-CHO$).

3. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin/metil-alkohol): $M/Z=365$ ($M+H^+$).

NMR-spektrum: AMX-500, $CDCl_3$, ppm: 1,21–1,26 t; 2,33–2,86 m; 3,29–3,55 m ($-O-CH_2-$); 3,64–3,74 q; 3,78–3,84 m [$-CH(OH)-$]; 4,47–4,58 m ($-O-CH_2-O-$); 7,30–7,37 d (fenilcsoport); 8,13–8,18 s ($>N-CHO$).

4. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin/metil-alkohol): $M/Z=385$ ($M+H^+$).

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 2,31–3,25 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű, $>N-CH_2$); 3,48–4,25 m [4-klór-fenoxi- $CH_2-CH(OH)-$]; 4,69–4,75 s; 5,27–5,33 s; 6,68–6,90 t és 7,09–7,29 m (4-klór-fenoxi-csoport); 8,22–8,32 s ($>N-CHO$).

6. Tömegspektrum (Cl^+ , DCI/NH_3): $M/Z=481$ (M^++H).

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 0,98–1,31 q [$-CH(CH_3)_2$]; 2,12–4,21 m; 4,90–5,08 m [$O=CH-O-CH(CH_3)_2$]; 6,70–6,88 d és 7,00–7,19 d (4-fenoxi-1-il-csoport); 7,98–8,26 s ($H-CH=O$).

7. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=317,6$ ($M+H^+$).

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 0,85–1,42 d [$-CH(CH_3)_2$]; 2,08–3,12 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű); 3,25–3,95 m [$2 \times NH, >CH(OH)-CH_2-O-CH<$]; 8,09–8,23 s [$H-C(=O)-N<$].

9. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=387$ ($M+H^+$).

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 0,65–0,98 t ($CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$, $CH_3-CH_2-CH_2-$); 1,15–1,55 m ($-CH_2-$); 2,08–2,98 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű); 3,20–3,97 m ($-O-CH-CH_2-O-CH_2-$); 8,12–8,19 s ($-CHO$).

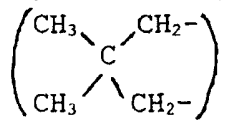
10. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=437$ [$M+H$] $^+$.

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 1,10–1,58 d [$-COO-C(CH_3)_2$]; 2,40–3,09 m ($>N-CH_2-CH_2-N<$); 3,25–3,65 m ($>N-CH_2$); 3,69–4,19 m [$-CH(OH)-CH_2$ -fenoxi-4-il-csoport]; 5,13–5,29 m ($-COO-CH<$); 6,82–7,02 d és 7,88–8,02 d ($-OOC$ -fenil-4- $O-$); 8,13–8,22 s ($>N-CHO$).

2b. táblázat

1. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=317$ [$M+H^+$].

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 1,20–1,45 d



2,20–2,95 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű, $>N-CH_2$); 3,42–3,72 m, 3,78–4,00 m és 4,04–4,14 m (2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-il- $CH<$).

2. NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 2,50–2,85 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű, $>N-CH_2$); 3,97–4,03 d (fenoxi- CH_2-); 4,08–4,18 m ($-CH-$); 6,85–6,98 d (fenoxicssoport).

3. NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 2,25–2,88 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű, $>N-CH_2$); 3,40–3,58 m ($-CH_2-O-$); 3,90–4,03 m ($-O-CH<$); 4,47–4,62 q (fenil- CH_2-O-); 7,12–7,62 m (fenil- CH_2-).

4. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=357$ [$M+H^+$].

NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 2,38–2,90 m ($>N-CH_2-CH_2-N<$); 3,80–4,05 d ($HO-CH-CH_2-O-$); 6,7–6,92 m és

7,12–7,40 m (4-klór-fenoxi-csoport).

7. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=289$ [$M+H$] $^+$.

NMR-spektrum: QE-300, D_2O , ppm: 1,15–1,23 d [$-CH(CH_3)_2$]; 2,42–2,82 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű, $>N-CH_2$); 3,40–3,48 q és 3,59–3,66 q és 3,80–3,89 m ($HO-CH-CH_2-O-$); 3,68–3,79 m

($-O-CH<$).

9. Tömegspektrum (FAB+, tioglicerin): $M/Z=359$ [$M+H$] $^+$.

45 NMR-spektrum: QE-300, $CDCl_3$, ppm: 0,80–0,94 t ($-CH_2-CH_2-CH_3$); 1,18–1,42 m [$(-CH_2)_4$]; 1,44–1,57 q ($>CH-$); 2,45–2,95 m (tetraaza-ciklododekán-gyűrű, $>N-CH_2$); 3,28–3,49 m ($-CH_2-O-CH_2-$); 3,85–3,96 m ($HO-CH<$).

2a. táblázat

Sorszám	(Ia)	(Ib)	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldó- szer	Felesleg (epoxid)	Kiterme- lés (%)	Elemenálízis (%)				
	R										
1.	(a ₂)		130 °C 12 h	–	1,1	93	C 55,79 C 55,74	H 9,36 H 9,29	N 16,27 N 16,29		(szám.)
2.	(b ₂)		120 °C 8 h	–	1,1	91	C 61,69 C 61,61	H 8,63 H 8,67	N 15,99 N 15,94		(szám.)

2a. táblázat (folytatás)

Sorszám	(Ia)	(Ib)	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldó- szer	Felesleg (epoxid)	Kiterme- lés (%)	Elemanalízis (%)				
	R										
3.	(c ₂)		120 °C 8 h	–	1,1	90	C 62,61 C 62,64	H 8,85 H 8,80	N 15,37 N 15,41		(szám.)
4.	(d ₂)		120 °C 8 h	–	1,1	92	C 56,17 C 56,10	H 7,59 H 7,51	N 14,56 N 14,61	Cl 9,21 Cl 9,14	(szám.)
5.	(e ₂)		120 °C 8 h	CH ₂ Cl ₂	1,1	89	C 59,98 C 59,89	H 8,48 H 8,53	N 14,73 N 14,67		(szám.)

2a. táblázat (folytatás)

Sorszám	R	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldószer	Felesleg (alkén)	Kiterme- lés	Elemanalízis (%)				
6.	(f ₂)	130 °C 24 h	–	1,1	87	C 62,04 C 62,11	H 8,68 H 8,60	N 12,06 N 11,96		(szám.)
7.	(g ₂)	120 °C 8 h	–	1,1	93	C 56,93 C 55,86	H 10,19 H 10,25	N 17,51 N 17,46		(szám.)
8.	(h ₂)	120 °C 8 h	–	1,1	87	C 59,97 C 59,92	H 10,74 H 10,68	N 18,65 N 18,71		(szám.)
9.	(i ₂)	110 °C 12 h	–	1,2	87	C 62,14 C 62,03	H 10,95 H 10,87	N 14,49 N 14,36		(szám.)
10.	(j ₂)	110 °C 12 h	–	1,2	85	C 60,53 C 60,59	H 8,31 H 8,22	N 12,83 N 12,74		(szám.)

2b. táblázat

Sor- szám	(lc) R	Bázis/oldószer	Feles- leg bá- zis (eq.)	Hőm. (°C)	Idő (h)	Kiter- melés (%)	Elemanalízis (%)				
1.	(a ₂)	KOH MeOH/H ₂ O 4:1	10	reflux	5	97	C 56,93 C 56,88	H 10,19 H 10,25	N 17,71 N 17,63		(szám.)
2.	(b ₂)	NaOH EtOH/H ₂ O 5:1	5	60 °C	24	97	C 63,32 C 63,28	H 9,38 H 9,45	N 17,38 N 17,33		(szám.)
3.	(c ₂)	NaOH EtOH/H ₂ O 5:1	5	60 °C	24	98	C 64,25 C 64,14	H 9,59 H 9,67	N 16,65 N 16,60		(szám.)
4.	(d ₂)	KOH EtOH/H ₂ O 8:1	5	RT	48	97	C 57,21 C 57,14	H 8,19 H 8,27	N 15,70 N 15,62	Cl 9,93 Cl 9,87	(szám.)
5.	(e ₂)	KOH EtOH/H ₂ O 8:1	5	RT	48	98	C 61,34 C 61,24	H 9,15 H 9,08	N 15,90 N 15,84		(szám.)
6.	(f ₂)	NaOH Dioxán/H ₂ O 8:1	2	RT	48	92	C 63,27 C 63,22	H 9,23 H 9,31	N 12,83 N 12,79		(szám.)
7.	(g ₂)	NaOH MeOH/H ₂ O 4:1	10	reflux	5	98	C 58,30 C 58,24	H 11,18 H 11,25	N 19,42 N 19,35		(szám.)
8.	(h ₂)	KOH EtOH/H ₂ O 4:1	10	reflux	5	98	C 61,72 C 61,67	H 11,84 H 11,91	N 20,57 N 20,49		(szám.)
9.	(i ₂)	KOH EtOH/H ₂ O 4:1	10	reflux	5	97	C 63,64 C 63,54	H 11,81 H 11,90	N 15,63 N 15,54		(szám.)
10.	(j ₂)	KOH EtOH/H ₂ O 4:1	3	30 °C	48	93	C 61,74 C 61,66	H 8,88 H 8,95	N 13,71 N 13,62		(szám.)

Reakciók az (V) általános képletű vegyületekkel

11. példa

10-(N-Fenil-karbamoil)-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Lassan forráspontja melegejtjük, és eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően az elegyet csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot lehűtjük 0 °C-ra. Nitrogénatmoszférában 16,6 g (139,32 mmol) fenil-izocianátot csepegtetünk hozzá, és lassan 100 °C-ra melegítjük fel. Ezen a hőmérsékleten 12 órán át keverjük az elegyet. Lehűtjük szobahőmérsékletre, és 160 ml etanol/40 ml víz elegyet adunk hozzá. Az elegyet ezután 10 percig kever-

jük szobahőmérsékleten. Ezt követően 18,58 g (464,4 mmol) nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és 24 órán át keverjük 40 °C-on. Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot 400 ml vízben felvesszük. A vizes fázist ötször extraháljuk 200 ml metilén-kloriddal, a szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban besűrítjük. A maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, futtatószerként metil-terc-butil-éter/metanol/konc. vizes ammónia=6/3/1 elegyet használunk.

Kitermelés: 29,1 g (az elméleti érték 86%-a) halvány-sárga szilárd anyag.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra számítva):

számított: C 61,83% H 8,65% N 24,03%

15 mért: C 61,71% H 8,72% N 23,94%

A példával analóg módon állítjuk elő a 3a. és 3b. táblázatban összefoglalt vegyületeket.

3a. táblázat

Sorszám	(la)	(lb)	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldó- szer	Felesleg (eq.) (acilrea- gens)	Kiterme- lés (%)	Elemanalízis (%)				
	R										
1.	(a ₃)		100 °C 12 h	–	1,2	93	C 59,05 C 59,14	H 9,60 H 9,53	N 21,52 N 21,46		(szám.)
2.	(b ₃)		100 °C 18 h	–	1,2	89	C 65,02 C 65,11	H 7,37 H 7,30	N 18,96 N 18,89		(szám.)
3.	(c ₃)		100 °C 12 h	–	1,1	90	C 57,29 C 57,20	H 7,51 H 7,60	N 20,88 N 20,81	S 9,56 S 9,59	(szám.)
4.	(d ₃)		100 °C 18 h	CH ₂ Cl ₂	1,1	87	C 62,31 C 62,35	H 7,06 H 7,01	N 18,17 N 18,08	S 8,32 S 8,27	(szám.)

3b. táblázat

Sor- szám	(lc) R	Bázis/oldó- szer	Feles- leg bá- zis (eq.)	Hőm. (°C)	Idő (h)	Kiter- melés (%)	Elemanalízis (%)				
1.	(a ₃)	NaOH EtOH/H ₂ O 4:1	4	40	24	96	C 60,57 C 60,48	H 10,50 H 10,58	N 23,55 N 23,50		(szám.)
2.	(b ₃)	NaOH EtOH/H ₂ O 8:1	4	40	24	97	C 66,88 C 66,78	H 7,97 H 7,93	N 20,51 N 20,54		(szám.)
3.	(c ₃)	NaOH EtOH/H ₂ O 8:1	4	40	24	95	C 58,60 C 58,63	H 8,20 H 8,29	N 22,78 N 22,71	S 10,43 S 10,37	(szám.)
4.	(d ₃)	NaOH EtOH/H ₂ O 8:1	4	40	24	96	C 63,83 C 63,78	H 7,61 H 7,55	N 19,59 N 19,61	S 8,97 S 8,91	(szám.)

Reakciók a (VI) általános képletű vegyületekkel

12. példa

*a) 1- és 4-Formamido-10-[2-(p-tolil-szulfonil-ami-
no)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán*

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forráspontja melegejtjük, eközben az oldószert ledesztill-

láljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot lehűtjük 0 °C-ra. Nitrogénatmoszférában 25,19 g (127,71 mmol) p-tolil-szulfonil-aziridint – 100 ml toluolban – hozzácsepegtetünk az elegyhez, és ezt követően 8 órán át keverjük 80 °C-on. Vákuumban szárazra pároljuk, majd a maradékot 180 ml etanol/30 ml víz elegyében felvesszük. Ezt az elegyet 30 percen át keverjük szobahőmérsékleten. Ezt követően szárazra pároljuk. A maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, futtatószerként metil-terc-butil-ész-

ter/metanol/konc. vizes ammónia=6/2/1 arányú elegyet használunk.

Kitermelés: 40,61 g (az elméleti érték 88%-a) üvegszerű szilárd anyag.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 54,38% H 7,86% N 17,62% S 8,06%

mért: C 54,31% H 7,93% N 17,58% S 7,99%

b) 10-[2-(p-Tolil-szulfonil-amino)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

A 9a) példa szerinti címbeli vegyület 40,0 g-jához (100,62 mmol-jához) – amely 180 ml etanol/30 ml víz elegyében van – 20,12 g (503 mmol) nátrium-hidroxidot adunk, és 12 órán át főzzük visszafolyó hűtő alkalmazásával. Az elegyet szárazra pároljuk, és a maradékot 100 ml vízben felvesszük. Az oldat pH-ját 6 n sósav hozzáadásával pH=10 értékre állítjuk be. Ezt követően kétszer extraháljuk forró (80 °C-os) toluollal. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 36,07 g (az elméleti érték 97%-a) sárgás, üvegszerű, szilárd anyag.

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 55,26% H 8,46% N 18,95% S 8,68%

mért: C 55,21% H 8,52% N 18,90% S 8,59%

c) 1- és 4-Formamido-10-[2-(metil-szulfonil-amino)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán elegye

A 12a) példában leírtak szerinti járunk el, de metil-szulfonil-aziridint használunk p-tolil-szulfonil-aziridin helyett.

Kitermelés: az elméleti érték 89%-a

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 44,84% H 8,47% N 21,79% S 9,97%

mért: C 44,76% H 8,53% N 21,73% S 9,90%

d) 10-[2-(Metil-szulfonil-amino)-etil]-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán

Mindenben a 12b) példa szerint járunk el, de a 12a) példa szerinti címbeli vegyület helyett a 12c) példa szerinti címbeli vegyületet használjuk.

Kitermelés: az elméleti érték 96%-a

Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra számítva):

számított: C 45,03% H 9,27% N 23,87% S 10,93%

mért: C 44,96% H 9,34% N 23,98% S 10,85%

Reakciók a (VII) általános képletű vegyületekkel

13. példa

a) 1,1'-(2,6-Dihidroxi-4-oxa-1,7-heptándiil)-bisz(1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán) biszformamidjainak elegye

20,0 g (116,1 mmol) 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánhoz – amely 200 ml abszolút toluolban van – 15,9 g (133,5 mmol) dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk nitrogénatmoszférában. Az elegyet lassan forráspontra melegítjük, eközben az oldószert ledesztilláljuk. Ezt követően csökkentett nyomáson besűrítjük. A maradékot 40 °C-ra lehűtjük. Nitrogénatmoszférában 7,25 g (55,7 mmol) bisz(2,3-epoxi-propil)-étert csepegtetünk hozzá, és lassan 120 °C-ra melegítjük. Az elegyet 24 órán át keverjük ezen a hőmérsékleten. Lehűtjük szobahőmérsékletre, és 200 ml metanol/100 ml víz elegyet adunk hozzá. Ezt követően a reakcióelegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. Szárazra pároljuk, és a maradékot Kiesel-gélen kromatografáljuk, futatószerként metanol/izopropanol/konc. vizes ammónia=8/2/1 elegyet használunk.

Kitermelés: 18,63 g (az elméleti érték 63%-a) üvegszerű szilárd anyag.

25 Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 54,32% H 9,50% N 21,11%

mért: C 54,25% H 9,57% N 21,18%

b) 1,1'-(2,6-Dihidroxi-4-oxa-1,7-heptándiil)-bisz(1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán)

30 A 13a) példa szerinti címbeli vegyület 18,0 g-jához (33,92 mmol-jához) – amely 200 ml metanol/100 ml víz elegyben van – 28,55 g (508,7 mmol) kálium-hidroxidot adunk, és az elegyet visszafolyó hűtő alkalmazásával 2 órán át főzzük. Vákuumban szárazra pároljuk, és a maradékot háromszor extraháljuk 200 ml forró (80 °C-os) toluollal. A szerves fázist kálium-hidroxidon szárítjuk, és vákuumban bepároljuk.

Kitermelés: 15,62 g (elméleti érték 97%-a) halványsárga viszkózus olaj, amely állás közben megszilárdul.

40 Elemanalízis-adatok (vízmentes anyagra vonatkoztatva):

számított: C 55,67% H 10,62% N 23,61%

mért: C 55,61% H 10,68% N 23,56%

A példában leírtakkal analóg módon állítjuk elő a

45 4a. és 4b. táblázatban összefoglalt vegyületeket.

4a. táblázat

Sorszám	(Id) R	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldószér	Ekviva- lens die- poxid	Kiterme- lés % (diepoxid- ra szám.)	Elemanalízis (%)			
1.	(a ₄)	120 °C 24 h	–	0,49	67	C 54,33 C 54,28	H 9,47 H 9,51	N 19,50 N 19,38	(szám.)
2.	(b ₄)	120 °C 24 h	–	0,49	61	C 55,08 C 55,13	H 9,59 H 9,50	N 19,03 N 18,96	(szám.)
3.	(c ₄)	120 °C 24 h	–	0,49	60	C 55,79 C 55,71	H 9,70 H 9,77	N 18,59 N 18,61	(szám.)

4a. táblázat (folytatás)

Sorszám	(Id) R	Hőm. (°C) Idő (h)	Oldószer	Ekviva- lens die- poxid	Kiterme- lés % (diepoxid- ra szám.)	Elemanalízis (%)			
4.	(d ₄)	120 °C 12 h	–	0,45	59	C 59,38 C 59,31	H 8,97 H 9,05	N 18,47 N 18,38	(szám.)
5.	(e ₄)	130 °C 12 h	–	0,45	58	C 55,27 C 55,21	H 9,28 H 9,37	N 19,10 N 19,02	(szám.)
6.	(f ₄)	130 °C 24 h	CH ₂ Cl ₂	0,49	61	C 57,86 C 57,79	H 8,74 H 8,69	N 17,99 N 18,04	(szám.)

4b. táblázat

Sorszám	(Ie) R	Bázis/oldószer	Felesleg bázis (eq.)	Hőm. (°C)	Idő (h)	Kiterme- lés (%)	Elemanalízis (%)			
1.	(a ₄)	KOH MeOH/H ₂ O 2:1	15	reflux	24	97	C 55,57 C 55,50	H 10,49 H 10,58	N 21,60 N 21,54	(szám.)
2.	(b ₄)	KOH MeOH/H ₂ O 2:1	15	reflux	48	96	C 56,36 C 56,31	H 10,59 H 10,50	N 21,03 N 21,11	(szám.)
3.	(c ₄)	KOH MeOH/H ₂ O 2:1	15	reflux	48	98	C 57,11 C 57,04	H 10,69 H 10,75	N 20,49 N 20,44	(szám.)
4.	(d ₄)	KOH EtOH/H ₂ O 3:1	15	reflux	24	97	C 61,06 C 61,01	H 9,88 H 9,95	N 20,34 N 20,27	(szám.)
5.	(e ₄)	KOH EtOH/H ₂ O 3:1	15	reflux	48	96	C 56,58 C 56,53	H 10,25 H 10,33	N 21,11 N 21,06	(szám.)
6.	(f ₄)	KOH EtOH/H ₂ O 3:1	15	reflux	48	98	C 59,34 C 59,28	H 9,60 H 9,71	N 19,77 N 19,70	(szám.)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű mono-N-szubsztituált tetraaza-ciklododekán- és mono-N-szubsztituált tetraaza-ciklotetradekán-származékok előállítására, ahol

n értéke 2 vagy 3, és

R jelentése $-\text{CR}^2\text{R}^3-\text{CHR}^1-\text{A}$, $-\text{CHR}^7-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{X})\text{NHR}^9$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ általános képletű csoport vagy egy második tetraaza-ciklododekán- vagy -tetradekán-molekula, amelyik $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{K}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ csoporton keresztül kapcsolódik, ahol

R¹ jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos egyenes láncú vagy ciklusos alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport, ahol a fenilcsoport minden esetben 1 vagy 2 klór-, brómatommal, nitro-, 1–7 szénatomos alkoxi- vagy aralkoxicsoporthal vagy CO₂R⁴ csoporttal – ahol R⁴ jelentése hidrogénatom, egy 1–6 szénatomos alkil-, fenil- vagy benzilcsoport – szubsztituált,

R² és R³ jelentése egymástól függetlenül az R¹ csoport jelentésénél megadott vagy CO₂R⁴ csoport,

A jelentése CN, CO₂R⁴ vagy CON–R⁵

|
R⁶ csoport,

ahol

35 R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, legfeljebb 16 szénatomos telített vagy telítetlen egyenes láncú, elágazó láncú vagy ciklusos szénhidrogéncsoport, amely adott esetben 1–5 hidroxilcsoporttal vagy 1–2 CO₂R⁴ csoporttal szubsztituált és adott esetben 1–8 oxigénatomot vagy 1–3 fenilén- vagy fenilén-oxi-csoportot tartalmaz, fenil- vagy benzilcsoport, amely adott esetben 1–3 hidroxilcsoporttal vagy 16 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált, vagy R⁵ és R⁶ jelentése a nitrogénatommal együtt telített vagy telítetlen 5–6 tagú gyűrű, amely adott esetben egy további nitrogén-, oxigén- vagy kénatomot vagy egy karbonilcsoportot is tartalmaz, és amely adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált, amely adott esetben 1–3 hidroxilcsoporttal szubsztituált, ahol bármelyik, jelen lévő hidroxil- és/vagy karbonilcsoport adott esetben védett,

50 R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–20 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1–10 oxigénatomot, egy fenilén-, fenilén-oxi- vagy fenilén-dioxi-csoportot tartalmaz, és amely adott esetben egy-három 1–6 szénatomos alkil-, egy-három trifluor-metil-, egy-hét hidroxil-, egy-három 1–7 szénatomos alkoxi- vagy aralkoxi-, egy vagy két CO₂R⁴ csoporttal és/vagy egy vagy két fenoxi- vagy fenilcsoporttal szubsztituált, amelyek adott esetben 1–2 klór-, bróm-

atommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkoxicsoporttal szubsztituáltak, ahol bármelyik jelen lévő hidroxilcsoport adott esetben védett formában van jelen,

X jelentése oxigén- vagy kénatom, és

R⁹ jelentése fenil-, 1- vagy 2-naftil, vagy 1–6 szénatomos egyenes láncú vagy ciklusos alkilcsoport,

R¹⁰ jelentése 1–6 szénatomos alkil-, –CF₃ vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, klór-, brómatommal vagy nitrocsoporttal szubsztituált, és

K jelentése 0–16 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben 1–6 oxigénatomot, 1–2 fenilén-, fenilén-oxi- vagy fenilén-dioxi-csoportot tartalmaz, és amely adott esetben 1–6 hidroxil-, hidroxil-alkil- vagy egy-hat 1–7 szénatomos alkoxi-, benzil-oxi- vagy aralkoxicsoporttal szubsztituált, ahol a karboxil- és hidroxilcsoportok adott esetben védett formában vannak jelen, *azzal jellemezve*, hogy

az 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánból vagy 1,5,8,11-tetraaza-ciklotetradekánból nyerhető (II) általános képletű vegyületet valamely (III), (IV), (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R¹–R¹⁰, A, X és K jelentése a fentiekben megadott, adott esetben valamilyen oldószer jelenlétében, 0 °C–220 °C hőmérsékleten, 1–48 óra reakcióidővel, kívánt esetben legfeljebb 100 atm nyomáson, a kapott elegyet, –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után, egy víz/szerves oldószer keverékkel kezeljük, ahol a szerves oldószer metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán lehet, és –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten 0,5–12 órán át keverjük, a kapott, egy nitrogénatomján egy formilcsoportot viselő, kívánt esetben izolálható intermediert egy szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid, kalcium-hidroxid, vagy valamilyen ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C hőmérsékleten, 1–72 óra reakcióidővel, keverés közben, adott esetben a védőcsoportok ismert módon való eltávolítása után az (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk és ismert módon izoláljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol

R jelentése (a) általános képletű csoport, ahol

R¹, R², R³ és A jelentése az 1. igénypont szerinti, *azzal jellemezve*, hogy tetraaza-ciklotridekánt vagy pentadekánt valamely (III) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben

R¹, R², R³ és A jelentése a fenti, ahol minden jelen lévő hidroxil- és/vagy karboxilcsoport adott esetben védett, adott esetben oldószer jelenlétében, ahol oldószerként előnyösen aprotikus oldószereket, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert használunk, 0 °C–210 °C, előnyösen 50 °C–180 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a (III) általános képletű edukt oldására adott esetben használt oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – 12–48 óra reakcióidővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmér-

sékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük, majd 0,5–12 órán át keverjük –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, ezt követően az így kapott, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó, kívánt esetben izolálható intermediert valamilyen szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten keverés közben, adott esetben a védőcsoportok önmagában ismert módon való eltávolítása után valamely (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (b) általános képletű csoport, ahol

R⁷ és R⁸ jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy tetraaza-ciklotridekánt vagy pentadekánt valamely (IV) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol

R⁷ és R⁸ jelentése a fentiekben megadott, és az adott esetben jelen lévő hidroxil- és/vagy karboxilcsoportok adott esetben védve vannak, adott esetben oldószer jelenlétében, ahol oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, dimetil-szulfoxidot, hexánt vagy étert használunk, 0 °C–220 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a (IV) általános képletű vegyület oldására adott esetben alkalmazott oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – vagy autoklávban 1–100 atm nyomáson 1–48 óra reakcióidővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószer, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük, és 0,5–12 órán át, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten keverjük, és a kapott, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó, adott esetben izolálható intermediert szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten, 1–72 óra reakcióidővel, keverés közben, adott esetben a védőcsoportok önmagában ismert módon való eltávolítása után (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (c) általános képletű csoport, ahol

X és R⁹ jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy tetraaza-triciklotridekánt, illetve tetraaza-triciklopentadekánt egy (V) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol X és R⁹ jelentése a fentiekben megadott, adott esetben oldószer jelenlétében, oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonit-

rilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert alkalmazva, 0 °C–180 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén az (V) általános képletű vegyület oldására adott esetben használt oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – 1–48 óra reakció-idővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószert, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük 0,5–12 óra reakció-idővel, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, keverés közben, majd a kapott, kívánt esetben izolálható, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó intermediert szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten, 1–72 óra alatt, keverés közben valamely (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, és a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon, előnyösen izoláljuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

R jelentése (d) általános képletű csoport, ahol

R¹⁰ jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve*, hogy tetraaza-triciklotridekánt, illetve tetraaza-triciklopentadekánt egy (VI) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk, ahol R¹⁰ jelentése a fenti, oldószert jelenlétében, oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert használva, 0 °C–180 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a használt oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – 1–48 óra reakció-idővel, majd az így kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószert, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük, 0,5–12 órán át keverve, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten, majd az így kapott, adott esetben izolálható, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó intermediert szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten 1–72 óra reakció-idővel keverés közben valamely (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

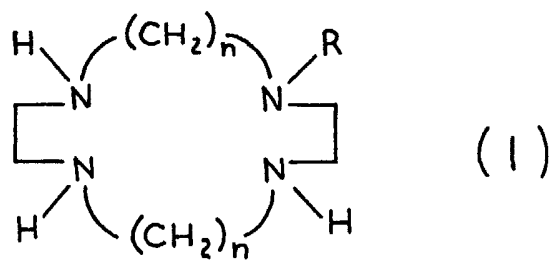
6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyekben

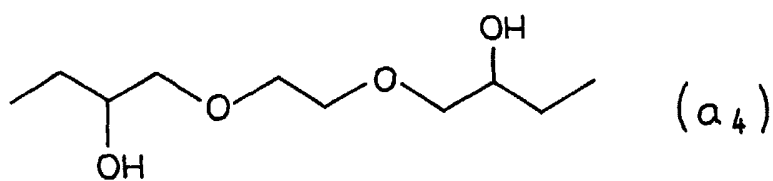
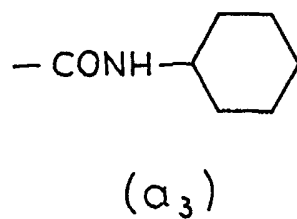
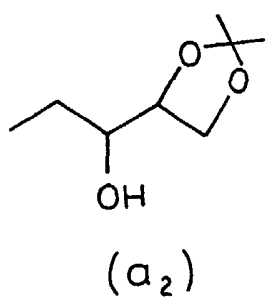
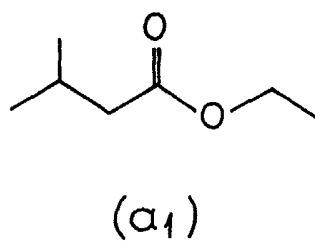
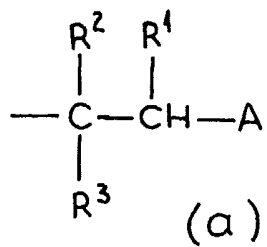
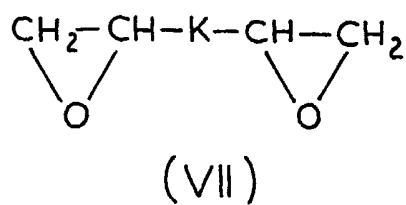
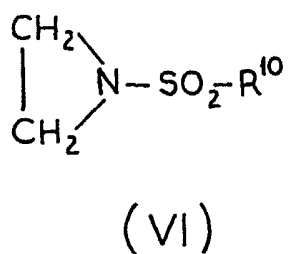
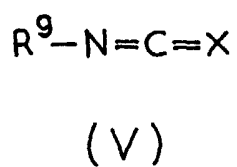
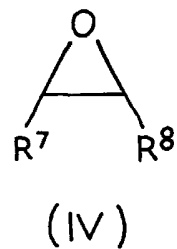
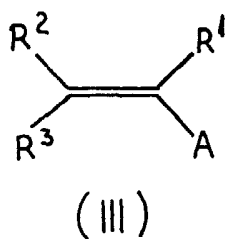
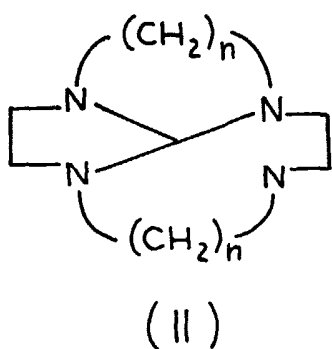
R jelentése (e) általános képletű bisz(β-hidroxi)-alkilén-csoporton keresztül kapcsolódó második 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán- vagy 1,4,7,10-tetraaza-ciklotetradekán-molekula, ahol az (e) általános képletű csoportban

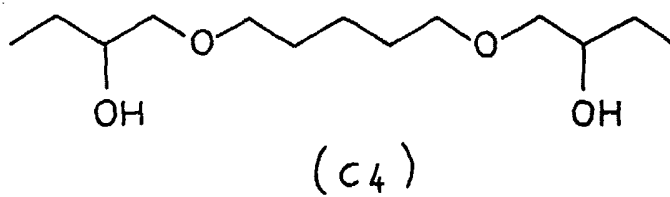
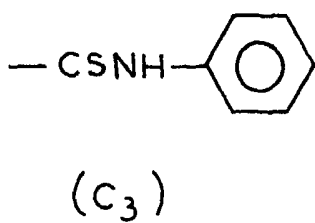
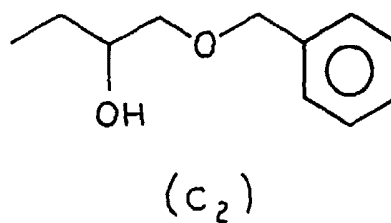
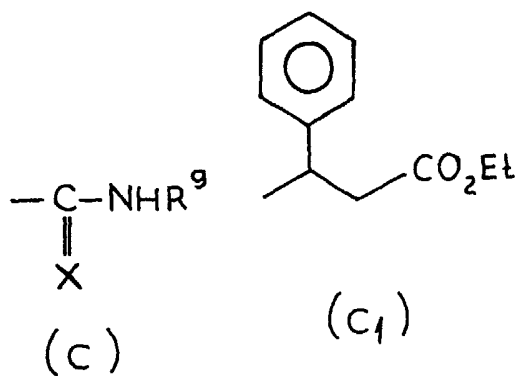
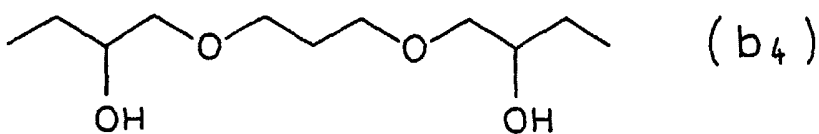
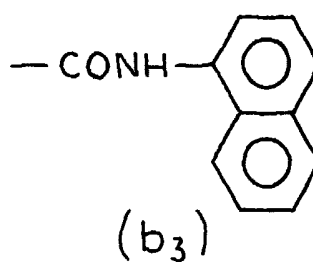
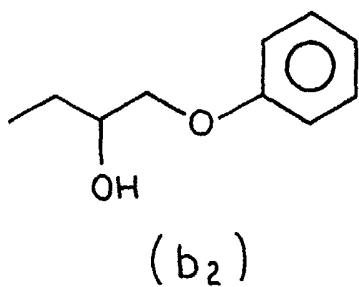
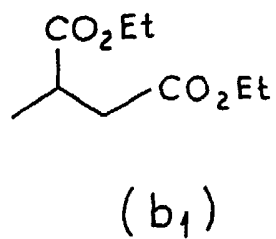
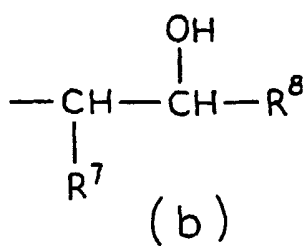
K jelentése a fentiekben megadott, *azzal jellemezve*, hogy tetraaza-triciklopentadekánt vagy -pentadekánt egy (VII) általános képletű kiindulási vegyülettel reagáltatunk – melyben K jelentése a fentiekben megadott, mimellett a jelen lévő hidroxilcsoportok adott esetben védve vannak – adott esetben oldószert jelenlétében, ahol oldószerként aprotikus oldószert, így benzolt, toluolt, diklór-metánt, tetrahidrofuránt, dioxánt, acetonitrilt, dimetil-formamidot, hexánt vagy étert használunk, 0 °C–220 °C közötti hőmérsékleten – mimellett magasabb reakció-hőmérséklet esetén a (VII) általános képletű vegyület oldására adott esetben alkalmazott oldószert előzőleg vákuumban ledesztilláljuk – vagy autoklávban 1–100 atm nyomáson, 1–48 óra reakció-idővel, majd a kapott reakcióelegyet –20 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre való hűtés után víz és szerves oldószert, így metanol, etanol, izopropanol, tetrahidrofurán vagy dioxán elegyével kezeljük 0,5–12 órán át, –20 °C és szobahőmérséklet közötti hőmérsékleten való keverés közben, majd az így kapott, adott esetben izolálható, egy nitrogénatomján formilcsoportot tartalmazó intermediert szerves bázis, így lítium-hidroxid, nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, bárium-hidroxid vagy kalcium-hidroxid, vagy ásványi sav, így sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid hozzáadásával 0 °C–150 °C közötti hőmérsékleten, 1–72 óra reakció-idővel való keveréssel, adott esetben a védőcsoportok önmagában ismert módon való eltávolítása után valamely (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon izoláljuk.

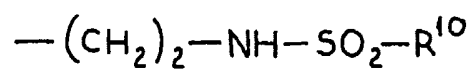
7. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekánból vagy 1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekánból kiindulva, a közti-termékek izolálása nélkül végezzük.

8. Az 1–7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (I) általános képletű mono-N-szubsztituált tetraaza-ciklododekán- és mono-N-szubsztituált tetraaza-ciklotetradekán-származékokat a diagnosztikában és a terápiában felhasználható fémkomplexekké alakítjuk.









(d)

