[19]中华人民共和国专利局

[11] 授权公告号 CN 1030658C

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92105452.1

[51]Int.Cl[6]

[45]授权公告日 1996 年 1 月 10 日

C07F 9/59

[24]颁证日 95.9.24

[21]申请号 92105452.1

[22]申请日 92.7.3

[30]优先权

[32]91.7.4 [33]DE[31]P4122140.0

[32]91.9.4 [33]DE[31]P4129364.9

[73]专利权人 ASTA药物股份公司 地址 联邦德国哈瑙

[72]发明人 W·书马舍尔 J·英格尔

G·诺斯尼尔 B·库茨舍尔

J·斯狄卡 P·海尔加德

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 李 瑛

A61K 31/675

权利要求书 2 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 十八烷基-[2-(N-甲基哌啶子基)-乙基]-磷酸酯的制备方法

[57]摘要

十八烷基-〔2-（N-甲基哌啶子基）-乙基〕-磷酸酯及其制备方法。

权 利 要 求 书

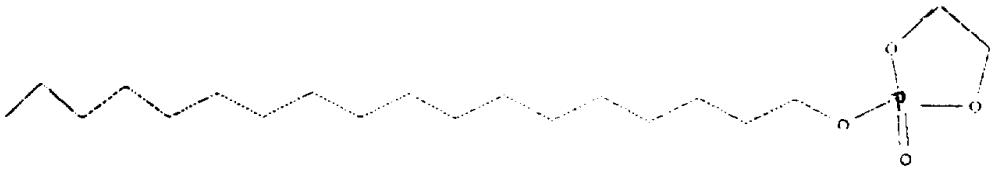
1. 一种制备十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基—乙基〕—磷酸酯的方法，其特征在于

a)在惰性溶剂中或没有溶剂情况下，在有或无碱性物质存在下，以单个容器方法使正十八烷醇与磷酰氯反应，所得产物不经分离和纯化，在惰性溶剂中，在碱性物质存在下进一步与*N*—甲基—哌啶子基—乙醇盐反应，生成磷酸二酯氯化物，通过后续的水解分离得到十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕磷酸酯，或

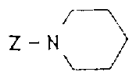
b)在有或无碱性物质存在下使式*I*化合物

$$C_{18}H_{37}—O—PO(OH)_2$$

或下式的反应性衍生物—亚乙基十八烷基磷酸酯



与式*II*化合物



II

按已知方法进行反应，式*II*中*Z*代表氢、甲基或$—CH_2—CH_2—OH$基团，哌啶化合物也可以*N*—甲基—哌啶鎓衍生物的形式存

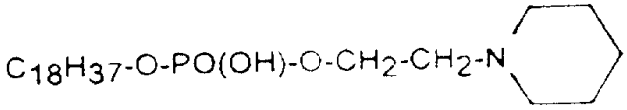
在，在这种情况下正电荷被无机酸或有机酸的阴离子所中和，根据需要也可进行甲基化，或

c)使式 *III* 化合物

$$C_{18}H_{37}—O—PO(OH)—O—CH_2—CH_2—Y \qquad III$$

其中 *Y* 为氯、溴或碘、与哌啶或 *N*—甲基哌啶反应，根据需要可进行甲基化，或

d)使通式 *IV* 化合物甲基化



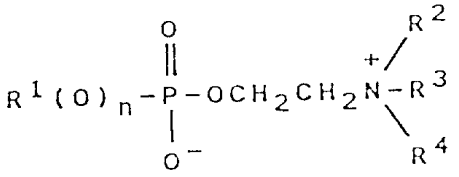
IV

或使按照 *b*)或 *c*)得到的化合物甲基化，如果需要，用已知的方法或通过在有机溶剂中用混合床离子交换剂或依次用酸性离子交换剂和碱性离子交换剂处理进行纯化。

说　　明　　书

十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕—磷酸酯的制备方法

欧洲专利申请108,565涉及下列通式的化合物及其药物上可接受的盐，



其中 R_1 是具有8—30个碳原子的脂族烃基，R_2，R_3 和 R_4 是相同或不同的，可以是氢或低级烷基，或者其中 $NR_2R_3R_4$ 代表环铵基团，n 值为0或1，据报道这些化合物具有抗肿瘤作用和抑制真菌作用。

本发明涉及十八烷基—2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕—磷酸酯，其制备方法和含有该化合物作为有效物质的药物，令人惊奇的是，本发明的化合物具有比欧洲专利申请108,565中所述的化合物好得多或更优异的抗肿瘤作用。

此外，本发明的化合物可导致血小板聚集作用的抑制，而且还具

有抑制磷脂酶 A_2 和抑制脂氧合酶的作用。

本发明还涉及一种制备和加工十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕—磷酸酯的新的改进方法(方法 *a*)。

已经令人惊奇地发现与以前已知的制备烷基磷酸胆碱的方法相比,虽然本发明方法少一纯化步骤,但可获得更高的总产率和更纯的产品。更重要的是,所用的溶剂较少,本发明的新方法还可避免使用烷基化试剂如硫酸二甲酯,烷基化试剂通过用碳酸钾作为辅助碱会使产品中钾含量过高。在用作药物的有效成分的物质中必须保持尽可能低的钾含量。

此外,不再需要耗时的色谱分离步骤来达到纯化的目的。

按新方法所达到的产品纯度高于用已知的制备烷基磷酸胆碱方法的纯度,而且新方法的产率较高(特别是在大规模制备中)。

方法 *a*)的第一步包括使磷酰氯与正十八烷基醇反应,该反应在卤化烃、饱和环醚、无环醚,具有 5—10 个碳原子的饱和烃、可被卤素(特别是氯)取代的液态芳香烃中或在上述溶剂的混合液中或在没有溶剂的情况下进行,根据需要还可在常用的碱性物质存在下进行。

例如可使用的卤化烃为具有其中 1 个或几个或全部氢原子被氯原子所取代的具有 1—6 个碳原子的烃类。例如可使用二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、氯苯、二氯苯。若使用被卤素取代的芳香烃,则这些烃最好被 1 或 2 个卤原子所取代。

例如可使用的饱和环醚为由碳原子和 1 或 2 个氧原子所组成的

五—六元环醚。

饱和环醚的实例有四氢呋喃、二噁烷。

无环醚由 2—8 个碳原子组成，为液态。

例如可使用下列无环醚：乙醚、二异丁基醚、甲基—叔丁基醚、二异丙基醚。

可使用的饱和烃为由 5—10 个碳原子组成的直链和支链烃，为液态。例如可考虑使用戊烷，己烷、庚烷、环己烷。

例如可使用的芳香烃为苯和烷基取代的苯，其中烷基取代基由 1—5 个碳原子组成。

可用于磷酰氯与正十八烷基醇反应，同时也用于随后与 *N*—甲基—哌啶子基—乙醇盐反应的碱性物质为胺，例如式 $NR_1R_2R_3$ 的脂族胺，其中 R_1，R_2 和 R_3 可以相同或不同，它们可代表氢或 C_1—C_6 烷基或芳香胺如吡啶、甲基吡啶、喹啉。

对于与 *N*—甲基—哌啶子基—乙醇盐的反应，可在加入 *N*—甲基—哌啶子基—乙醇盐的同时或之前加入所需的碱性物质。对于这一反应，在任何情况下都需要溶剂；换言之，如果在无特殊溶剂情况下进行第一步反应，则须在此阶段加入一种溶剂。磷酰氯与十八烷基醇的摩尔比例如在 1.5：1 至 1：1 之间。

相对于正十八烷基醇来说 *N*—甲基—哌啶子基—乙醇盐的用量例如是过量的（约过量 1.1—1.5 摩尔）。

如果磷酰氯与正十八烷基醇的反应在碱性物质的存在下进行，

则相对于1摩尔$POCl_3$的量，该碱性物质的用量例如为1—3摩尔。对于随后与哌啶盐（总是指N—甲基—哌啶子基—乙醇盐）的反应来说，相对于1摩尔链烷醇的量所用的碱性物质的用量例如为1—5摩尔。

磷酰氯与正十八烷基醇的反应温度为—30℃至+30℃，优选—15℃至+5℃，特别是—10℃至—5℃。

该反应的反应时间例如为0.5—5小时，优选1—3小时，特别是1.5—2小时。如果该反应在碱性物质的存在下进行，则一般来讲反应会迅速进行（大约30分钟）。

然后逐份或完全加入哌啶盐，可使用的N—甲基—哌啶子基—乙醇盐为与无机酸（例如硫酸、盐酸）所形成的盐，以及与有机酸例如乙酸，对甲苯磺酸等所形成的盐。

这一反应步骤在惰性溶剂中进行。如果该反应在溶剂中进行，可用于该反应的溶剂与用于磷酰氯与正十八烷基醇反应的溶剂相同。

然后将碱性物质溶于所述溶剂之一中，或逐滴加入溶剂。

优先选用的碱性物质的溶剂为：卤化烃、饱和环醚、无环醚，具有5—10个碳原子的饱和烃、液态芳香烃或上述溶剂的混合液。

这些溶剂与可用于磷酰氯与正十八烷基醇反应的溶剂是相同的。

碱性物质的加入可导致温度上升。必须当心以确保温度保持在

0℃—40℃，优选 10℃—30℃，特别是 15℃—20℃。

然后在 5℃—30℃，优选 15℃—25℃下搅拌反应混合物（例如 1—40 小时，优选 3—15 小时）。

通过加入水使反应混合物分批水解，维持温度在 10℃—30℃，优选 15℃—30℃，特别是 15℃—20℃是必要的。

前面所述的水解液也可包含碱性物质。可使用的这种碱性物质为碱金属和碱土金属的碳酸盐和碳酸氢盐。

为了完成水解，将混合物在 10℃—30℃，优选 15℃—25℃，特别是 18℃—22℃下进一步搅拌 0.5—4 小时，优选 1—3 小时，特别是 1.5—2.5 小时。

然后用水和醇（最好是具有 1—4 个碳原子的脂族饱和醇）的混合液（根据需要也可含有碱性物质）洗涤反应溶液。

水与醇的混合比例为例如 5—0.5，优选 1—3（V/V）。

可使用的洗液中的碱性物质例如为碱金属和碱土金属的碳酸盐和碳酸氢盐以及氨（例如氨水）。3%碳酸钠水溶液是最好的。

然后根据需要，用酸溶液洗涤反应溶液。用酸洗涤是有益的，以便除去反应溶液中仍未反应的碱性成分，尤其当应用二氯甲烷作为溶剂的时候。

洗涤溶液由水和醇的混合液组成。优先选用具有 1—4 个碳原子的脂族饱和醇的混合液，根据需要也可有酸性物质存在。水与醇的混合比例可为例如 5—0.5，优选 1—3（V/V）。

可以用作为洗涤液的酸性物质，例如无机酸和有机酸，如盐酸、硫酸或酒石酸和柠檬酸。10%的盐酸水溶液是特别好的。

然后将混合物再次用水和醇的混合液洗涤。优先选用有1—4个碳原子的脂肪族饱和醇类的混合液，根据需要还可以有碱性物质存在。

水与醇的混合比例可为例如5—0.5，优选1—3。

然后将洗涤相合并，用常规方法干燥，然后除去溶剂(最好在减压下，例如5—100毫巴)，根据需要，可在加入150—1000*ml*，优选300—700*ml*，特别是450—550*ml*脂族醇(相对于1摩尔(按重量计)的干燥产物)之后除去溶剂。可优先使用的醇为具有1—5个碳原子链长的饱和脂族醇。这种醇处理的目的是为了完全除去剩余的水。

用该方法所得到的产物可以常规方式(例如通过色谱法、重结晶法)进行纯化。

然而，本发明特别优选的纯化方法如下：

例如，将如上所述的固体残余物悬浮于饱和脂族酮(3—6个碳原子)，例如丙酮、丁酮、甲基—叔丁基酮中，搅拌1—4小时，优选2小时，抽滤并在20℃—50℃、5—100毛真空下进行干燥。

将用这种方法已初步纯化的产物在温度为20℃—60℃，优选40℃下溶于无水醇(C_1—C_4)或含水量最多为5%(重量)的醇中，并过滤除去不溶性成分。可使用的醇例如为甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、

异丁醇。然后在10℃—50℃，优选20℃下，将得到的滤液与混合床离子交换剂，例如 *Amberlite*^{R} *MB*3 一起搅拌 1—5 小时，优选 2 小时。

也可依次用酸性离子交换剂和碱性离子交换剂代替混合床离子交换剂进行纯化。

可使用的离子交换剂都是含有离子交换基团的不溶性固体。

酸性离子交换剂是例如含有酸性基团（例如磺酸基、羧基）的离子交换剂，其实例为在聚苯乙烯基质中具有磺酸基的离子交换剂，例如 *Amberlite*^{R} *IR*120，*Dowex*^{R} *HCR*，*Duolite*^{R} *C*20 或 *Lewatit*^{R} *S*100。

弱酸性离子交换剂是例如以聚丙烯酸基质为基础的离子交换剂，例如 *Amberlite*^{R} *IRC*76，*Duolite*^{R} *C*433 或 *Relite*^{R} *CC*。

可使用的碱性离子交换剂为例如在聚合物基质（例如聚苯乙烯基质）上具有伯、仲叔或季氨基的离子交换剂，例如 *Duolite*^{R} A101，*Duolite*^{R} A102，*Duolite*^{R}15A348，*Duolite*^{R}A365，*Duolite*^{R}A375，*Amberlite*^{R}IRA67，*Amberlite*^{R} *IRA*458 和 *Duolite*^{R} A132。

混合床离子交换剂是酸性和碱性离子交换树脂的混合物，例如 *Amberlite*^{R}*MB*1，*Amberlite*^{R}*MB*2，*Amberlite*^{R}*MB*3 和 *Amberlite*^{R}*MB*6。

可使用的其它离子交换剂列于 *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*，*5th Edition* (1989)，*Volume A*14，*p*450。

在抽滤离子交换树脂之后，在 40℃—70℃，于减压（例如 20—200 毛）下蒸发混合物，然后用卤化烃、饱和脂族酮或用醇/酮混合物使混合物重结晶。

可用于重结晶的卤化烃为例如含有 1—6 个碳原子的烃。其中 1 个或几个或全部氢原子被氯原子所取代。

例如可使用二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、氯苯。

可使用的醇为具有 1—6 个碳原子和 1—3 个羟基的饱和脂族醇。可使用的酮为具有 3—6 个碳原子的饱和脂族酮。

醇与酮的混合比例为 1：1—5(*V*/*V*)。混合比例为 1：1(*V*/*V*)的乙醇/丙酮混合液是特别优选的。

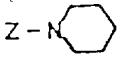
抽滤所得到的十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙醇磷酸酯结晶，如果有必要，例如可用含有 1—6 个碳原子的饱和烃洗涤（洗液的温度为例如 30℃）。

按已知方法通过以下反应也可得到本发明的化合物。

b)根据需要可在碱性物质存在下，使式 *I* 化合物

$$C_{18}H_{37}\text{-}O\text{-}PO(OH)_2 \qquad I$$

或该化合物的反应衍生物与式 *II* 化合物



II

反应，其中 Z 代表氢、甲基或 $-CH_2-CH_2-OH$ 基，哌啶化合物也可以 *N*—甲基—哌啶鎓 衍生物的形式存在，在这种情况下其中的正电荷可被无机酸或有机酸的阴离子所中和，根据需要也可进行甲

基化，或

c)使式 *III* 化合物

$C_{18}H_{37}$-O-PO(OH)-O-CH_2-CH_2-Y　　III

其中 *Y* 为氯、溴或碘，与哌啶或 *N*—甲基—哌啶反应，根据需要也可进行甲基化，或

d)使通式 *IV* 化合物甲基化

$C_{18}H_{37}$-O-PO(OH)-O-CH_2-CH_2-N⬡　　IV

或使按照 *b*)或 *c*)所得到的化合物甲基化。

关于方法 *b*)：

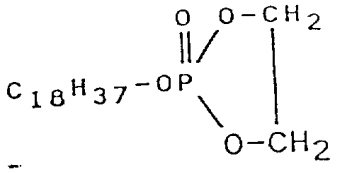
方法 *b*)可在没有溶剂情况下(在这种情况下化合物 *II* 是过量的)或在惰性溶剂中，在 0—180℃，优选 18—120℃下进行 。适宜的溶剂为例如低级脂族醇（甲醇 ）、直链脂族醚(乙醚)、饱和环醚(二噁烷、四氢呋喃)、芳香烃(甲苯、苯、吡啶)、脂族低分子氯化烃($CHCl_3$,CCl_4)、低级烷基酰胺或低分子脂族羧酸的二烷基酰胺(二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺)，或也可为二甲亚砜、乙腈。可用已知的方法通过用醇/水或单独用水进行水解。反应产物的纯化例如可通过重结晶或柱层析进行。按照方法 *b*)的反应也可在另外的碱性物质如叔胺(*N*—甲基哌啶 、*N*—甲基吗啉 ，*N*—甲基吡咯烷、喹啉、吡啶)存在下进行。

如果起始化合物是游离酸 $C_{18}H_{37}$—*O*—*PO*(*OH*)$_2$，则可先用已

知的缩合剂如2,4,6—三甲基苯磺酰氯、8—喹啉磺酰氯、2,4,6—异丙基苯磺酰咪唑啉、2,4,6—三甲基苯磺酰四唑啉或二环己基碳化二亚胺进行活化，然后再进行反应。

如果起始化合物 $C_{18}H_{37}—O—PO(OH)_2$ 以活化衍生物的形式存在，则该化合物的两个 OH 基均被卤素(Cl,Br,I)所取代。

应用的活化衍生物例如也可为下式化合物



在这种情况下反应最好在—20—130℃下，于高压釜或搅拌器中进行。

如果式 II 起始化合物作为哌啶鎓盐应用，则可使用的酸离子为：Cl^-,Br^-,I^-，甲苯磺酸盐阴离子，硫酸阴离子(HSO_4^-,SO_2^{2-})。

关于方法 c)：

这一反应可按已知方法在无溶剂情况下或在惰性溶剂中于50—100℃进行。可使用的溶剂与方法 b)的溶剂相同：哌啶或 N—甲基—哌啶也可以过量用作溶剂。

该反应宜在酸结合物质(结合卤化物)如 Ag_2CO_3 存在下进行。

关于方法 d)：

烷基化例如可通过与式 $MHal$ ，$ArSO_2OM$ 和 $SO_2(OM)_2$ 化合物反应来进行，式中 Hal 为卤原子（特别是氯、溴或碘），Ar 为芳基（例如苯基或萘基，它可被 1 个或几个低级烷基任意取代），M 为甲基。其实例有对甲苯磺酸甲酯、硫酸二甲酯、甲基卤化物。根据需要，烷基化反应可在加入常规酸结合剂，例如碱金属氢氧化物、碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱土金属碳酸盐 、碱金属乙酸盐 、叔胺（例如三烷基胺 ，如三乙胺 ）、吡啶或碱金属氢化物，于 0—200℃，优选 40—140℃，在惰性溶剂或悬浮剂中进行。可使用的溶剂和分散剂有例如：芳香烃如苯、甲苯、二甲苯、脂族酮如丙酮、甲乙酮；卤化烃如氯仿、四氯化碳、氯苯、二氯甲烷；脂族醚如丁醚；环醚如四氢呋喃、二噁烷；亚砜如二甲亚砜；叔酰胺如二甲基甲酰胺、N—甲基吡咯烷酮 、六甲基磷酸三酰胺 ；脂族醇如甲醇、乙醇、异丙醇、戊醇、叔丁醇；环脂族烃如环己烷等。使用上述溶剂的含水混合液也是可行的。常常是在所用溶剂或分散剂的回流温度下操作。

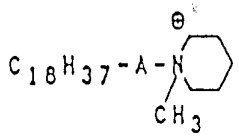
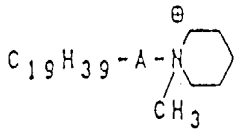
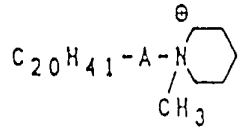
烷基化反应组分经常是过量使用 ，烷基化也可在四烷基铵盐（特别是卤化物 ）与碱金属氢氧化物并存情况下 ，在 0—100℃，优选 20—80℃下，在非质子传递溶剂或在氯仿或二氯甲烷中进行。特别值得考虑的非质子传递溶剂为：叔酰胺（二甲基甲酰胺 ）、N—甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮、四氢呋喃。

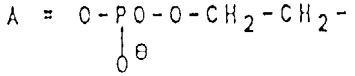
烷基化也可根据需要用以下方法进行：首先用需烷基化的化合物制备碱金属化合物（例如钠盐、钾盐或锂盐），通过在惰性溶剂如二

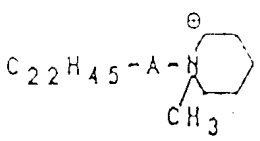
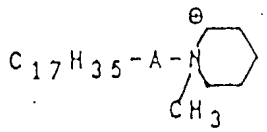
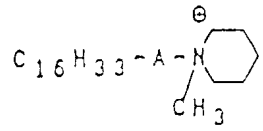
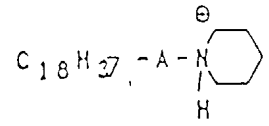
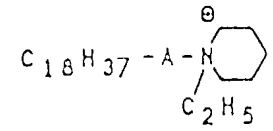
噁烷、二甲基甲酰胺、苯或甲苯中，使需烷基化的化合物与碱金属、碱金属氢化物或碱金属氯化物（特别是钠或钠化合物）或丁基锂在0—150℃下反应，然后加入烷基化剂。

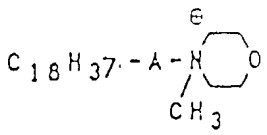
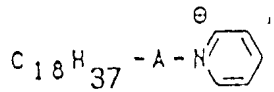
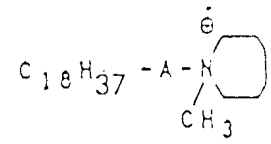
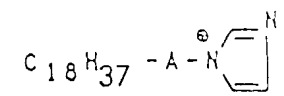
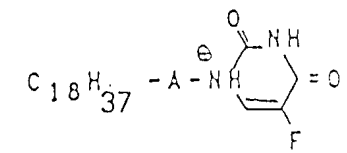
使用化学中常用的其它化学等同剂（例如见 *L . F. and Mary Fieser " Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons 、In . ,New York* ,1967,*Vol.* 1,*pages* 1303—4 *and Vol.* 2,*pages*471）代替所列的烷基化剂也是可行的。

表 1

物质	体内生长抑制指数WHI（%）移植到裸鼠体内的人KB肿瘤细胞系	体外EC_{90}（μg／ml）人KB肿瘤细胞系	Cape- 指数
 D 20133，本发明的化合物	121	0,3	403
结构相似的化合物  D21545	13,7	1,3	10
 D 21033	7	0,3	23

A = 

 D 21052	0	3,2	0
 D 20813	76	2	38
 D 20317	38	1,4	27
 D 20110	25	1	25
 D 20931	13	1	13

 D 20680	0	>10	0
 D 19862	0	> 1	0
 D 19391	11	0,31	36
 D 20918	0	1	0
 D 20706	0	3,1	0
 D 20745	20	10	2

生长抑制指数是在移植到裸鼠体内的人 *KB* 肿瘤细胞系中测定的，生长抑制指数定义如下：

$$WHI=\frac{M\text{对照}-M\text{处理}}{M\text{对照}}\times 100\%$$

在治疗之后第24天治疗组或对照组有关的 *WHI* 值大于100%，意味着由于治疗肿瘤已变小，*WHI* 小于100%，则只表明与对照组相比由于治疗使肿瘤生长减慢。换言之，*WHI* 越高，试验物质的抗肿瘤作用越强。

*EC*90 是在同样细胞系中于体外测定的。*EC*90 是与未加入具有抗肿瘤活性物质的对照实验相比，在体外具有抗肿瘤作用的物质抑制90%癌细胞生长的浓度（$\mu g/ml$）。

Cape 指数（癌抑制作用系数）是与具有抗肿瘤活性物质相比，衡量某种化学物质的高度选择性和特异性的尺度。该 *Cape* 指数是通过用 *EC*90 指数除 *WHI* 指数获得的。

这意味着将对动物（体内）的作用与对体外系统的作用进行比较。已经发现，用这种方法得到的系数越高，则该物质抗肿瘤作用的选择性和有效性越好。

本发明的化合物对于 *KB* 肿瘤（经皮下移植到裸鼠中的人口腔癌），对于由化学诱导的大鼠本身的 *DMBA* 乳腺癌表现出良好的抗肿瘤作用。

例如以1周的间隔按每公斤体重给予2×316*mg*剂量的本发明化合物，结果获得*KB*肿瘤的退化。

用本发明化合物以每日按每公斤体重口服剂量21.5*mg*进行14天口服处理之后，5g重的*DMBA*肿瘤退化到明显的界限。

如表1所示，本发明化合物与结构相似的化合物相比，其抗肿瘤效果和特异性要高许多倍。这个作用不是显而易见的。

实施例1

按照新方法(方法*a*)制备

十八烷基—〔2—（*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕—磷酸酯(*D*—20133号)

将溶于50*ml*氯仿的9.2*ml*(0.1*mol*)$POCl_3$加到充有氮气的搅拌装置中并在冰浴中冷却至5℃。在光加热条件下使24.3g(0.09*mol*)十八烷醇溶于100*ml*氯仿，并在5—12℃下连同32*ml*(0.40*mol*)吡啶一起滴加到搅拌装置中，滴加时间为30分钟。搅拌半小时后，加入37.9g(0.12*mol*)固体2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙醇甲苯磺酸盐，然后滴加40*ml*吡啶。这使得温度上升到15℃。移去冰浴，在室温下搅拌反应混合物2.5小时。为了进行水解，在10分钟内滴加15*ml*水，搅拌半小时后，用200*ml*水/甲醇（1：1）200*ml* 3%Na_2CO_3/甲醇(1：1)和200*ml*水/甲醇(1：1)洗涤反应溶液各一次。将用这种方法洗过的反应溶液经Na_2SO_4干燥，并在加入少量异丙醇后在旋转蒸发器中真空蒸发。用200*ml*丁酮使残余物重结晶。

滤出所形成的蜡状产物并加热溶于150*ml*96%乙醇中。滤出沉淀物并将滤液置于冰箱中冷却4小时。

再滤出沉淀物并将滤液与85g *Amberlite*^{R}*MB*3混合。搅拌3小时后，除去离子交换剂并将溶液在旋转蒸发器中真空蒸发。用150*ml*丁酮使残余物重结晶，然后用五氧化二磷真空干燥。

产率：21.7g(45.6*mmol*，51%)。

MP：113℃。

*Pf*值：0.53(硅胶薄层层析，流动相为二氯甲烷/甲醇/25%氨水80：25：5)。

起始*N*—甲基—哌啶子基化合物例如可按下列方法制备：

将64.59g (0.50*mol*)2—哌啶子基乙醇溶于125*ml*乙腈并在冷却下，在30分钟内，与93.1g(0.50*mol*)4—甲苯磺酸甲酯在125*ml*乙腈中的溶液逐滴混合。将混合物在室温和回流条件下分别搅拌半小时。冷却后真空除去溶剂并将残余的油状物溶于200*ml*热丙酮中。产物经冷却便以结晶形式析出。置于冰室中使结晶完全。抽滤后，再用丙酮洗涤产物并在40℃下用P_2O_5真空干燥。

产率：139g(0.45*mol*，90%)2—羟乙基—*N*—甲基哌啶鎓甲苯磺酸盐。

实施例2

按照方法c)制备

十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基—乙基〕磷酸酯(*D*—20133

号）

将 20.0g(44.0ml)十八烷基—2—溴乙基磷酸酯和 73ml(600mmol)N—甲基哌啶加热回流 3 小时。冷却后进行蒸发，将残余物浸溶于 120ml 甲醇中，在加入 17.9g(62.0mmol)Ag_2CO_3 后加热回流 3 小时。用膜滤器趁热过滤反应混合物并进行浓缩。将残余物溶于 25ml$CHCl_3$/甲醇/25%NH_4OH(80：25：5)中并经硅胶层过滤。蒸发滤液，将残余物与丙酮一起搅拌并抽滤，将产物溶于少量 CH_2Cl_2 中并用丙酮进行沉淀。

产率：3.50g(7.38mmol，17%)白色粉末。

MP：110—112℃。

Rf 值：0.53，硅胶薄层层析，流动相为二氯甲烷/甲醇/25%氨水 80：25：5。

起始化合物的制备：

十八烷基—2—溴乙基—磷酸酯：

将 62.5g (0.50mol)2—溴乙醇溶于 50ml$CHCl_3$ 中并在室温下与 68.7ml (0.75mol)$POCl_3$ 逐滴混合。在氩气流下加热混合物至 55℃反应 6 小时，然后使之静置这夜。再进行真空蒸发并在高真空下蒸馏所生成的 2—溴乙基磷酰二氯。

产率：68.0g(281mmol；57%)2—溴乙基磷酰二氯，沸点 58—62℃(0.1 毫巴)。

将 44.4g(0.164mol)十八烷醇和 60g(0.249mol)2—溴乙基磷

酰二氯溶于250*ml*甲苯中，并在搅拌下与19.8*ml*(0.24*mol*)吡啶逐滴混合。搅拌4小时后蒸发混合物，将残余物与160*ml*H_2O混合并加热回流1.5小时。将仍热的悬浮液倒入160*g*冰和41.5*ml*浓*HCl*的混合物中。抽滤析出的十八烷基2—溴乙基磷酸酯并用P_2O_5进行干燥。

产率：64.5*g*(0.140*mmol*，86%)十八烷基—2—溴乙基磷酸酯。

实施例3

按照方法*b*)制备十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基—乙基〕—磷酸酯

将亚乙基十八烷基磷酸酯溶于600*ml*乙腈中，并使之在高压釜中于80℃下与125*ml*(1.03*mol*)*N*—甲基哌啶反应24小时。冷却后打开反应器，将褐色反应溶液置于冰室中进行结晶。抽滤并干燥之后，得到92*g*(193*mmol*，61%)反应产物。将结晶与丙酮一起搅拌，溶于CH_2Cl_2中并用$CHCl_3$/甲醇/25%NH_4OH(60：40：4)，然后80：25：5)进行硅胶层析。浓缩含有产物的级分，用P_2O_5真空干燥后，十八烷基—〔2—*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕—磷酸酯为白色固体形式。

mp：108—110℃

Rf：0.53，硅胶薄层层析；流动相为二氯甲烷/甲醇/25%氨水80：25：5

产率：18*g*(37.8*mmol*，12%)。

在这个实施例中起始原料亚乙基十八烷基磷酸酯例如可按以下方法制备：

在充有N_2的干燥搅拌仪器中将85.3g(315*mmol*)十八烷醇溶于500*ml*无水乙醚中，并与41*ml*(345*mmol*)新蒸馏的*N*—甲基哌啶混合。冷却至5℃，在除湿条件下在30分钟内滴加由50g(345*mmol*)2—氯—2—氧—1,3,2—二氧杂磷杂环戊烷和170*ml*无水乙醚组成的溶液（5—10℃）。滴加完毕，将混合物在室温下搅拌1小时。在保护气体下抽滤析出的*N*—甲基哌啶 盐酸盐，并在30℃的浴温度下真空浓缩滤液。产率：103g(284*mmol*,90%)亚乙基十八烷基磷酸酯。

实施例4

按照方法*d*)的甲基化反应，制备十八烷基—〔2—(*N*—甲基哌啶子基)—乙基〕—磷酸酯

将3.7g(8.00*mmol*)十八烷基—2—哌啶子基乙基磷酸酯和0.63*ml*（10.0*mmol*）甲基碘溶于20*ml*乙腈中，并在高压釜中加热至100℃反应6小时。将混合物冷却至室温，抽滤生成的沉淀物，溶于140*ml*96%乙醇中，并与50*mg*离子交换剂*Amberlite*^{R}*MB*3一起搅拌1.5小时。滤出离子交换剂后蒸发混合物。将残余物与20*ml*丁酮一起搅拌并在40℃下用P_2O_5真空干燥。

产率：0.96g(2.02*mmol*)无定形结晶产物*D*—20133。

起始物例如可按如下方法制得：

将 27.3g(60.0*mmol*)十八烷基—2—溴乙基磷酸酯溶于 90*ml*(900*mmol*)吡啶中并加热回流 1.5 小时。冷却后进行蒸发，将残余物溶于 150*ml* 甲醇，与 25.2g (90.0*mmol*)Ag_2CO_3 混合并沸腾 1.5 小时。经膜滤器趁热抽滤并蒸发产物。生成的黑色油状物进行硅胶层析，洗脱剂为 $CHCl_3$/甲醇/25%NH_4OH(80：25：5)。蒸发含有十八烷基—2—哌啶子基乙基磷酸酯的级分并用 200*ml* 丁酮使残余物重结晶。

产率：13.2g(28.6*mmol*，48%)十八烷基—2—哌啶子基乙基磷酸酯。