

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-3818**
(22) Přihlášeno: **16.04.1998**
(30) Právo přednosti: **28.04.1997 IT 1997MI/982**
(40) Zveřejněno: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)
(47) Uděleno: **03.08.2005**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.10.2005**
(Věstník č. 10/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/EP1998/002222**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/049151**

(11) Číslo dokumentu:

295 713

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 257/02

(73) Majitel patentu:

BRACCO INTERNATIONAL B.V., Amsterdam, NL

(72) Původce:

Ripa Giorgio, Milano, IT

Argese Maria, Milano, IT

(74) Zástupce:

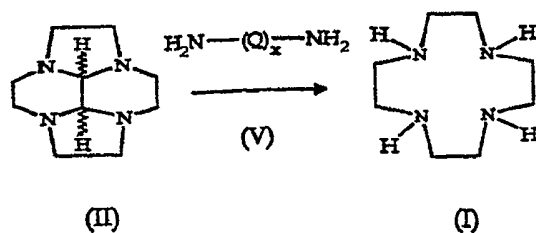
JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu

(57) Anotace:

Způsob výroby 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu vzorce I z dekahydro-2a,4a,6a,8a-tetraazacyklopent/fg/acenaftylenu vzorce II přímou hydrolýzou působením sloučeniny vzorce V, v níž x znamená 0 až 2 a Q znamená zbytky různých diaminů podle hlavního nároku.



CZ 295713 B6

Způsob výroby 1,4,7,10-tetraazacyklododekanuOblast techniky

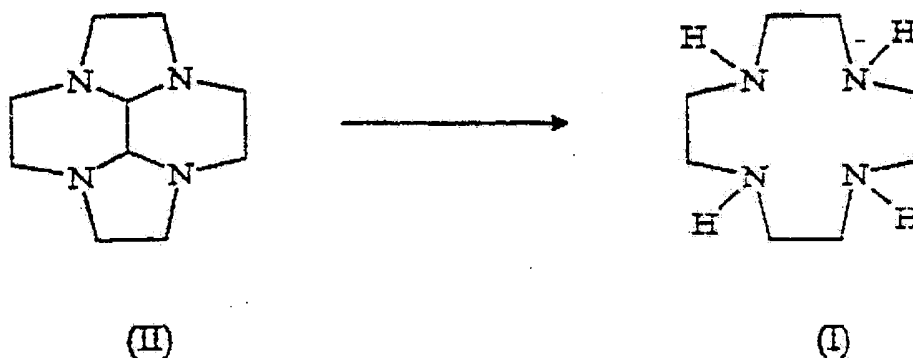
5

Vynález se týká nového způsobu výroby 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu vzorce I, při němž se vychází z dekahydro-2a, 4a, 6a, 8a-tetraazacyklopent/fg/acenaftylenu vzorce II.

10

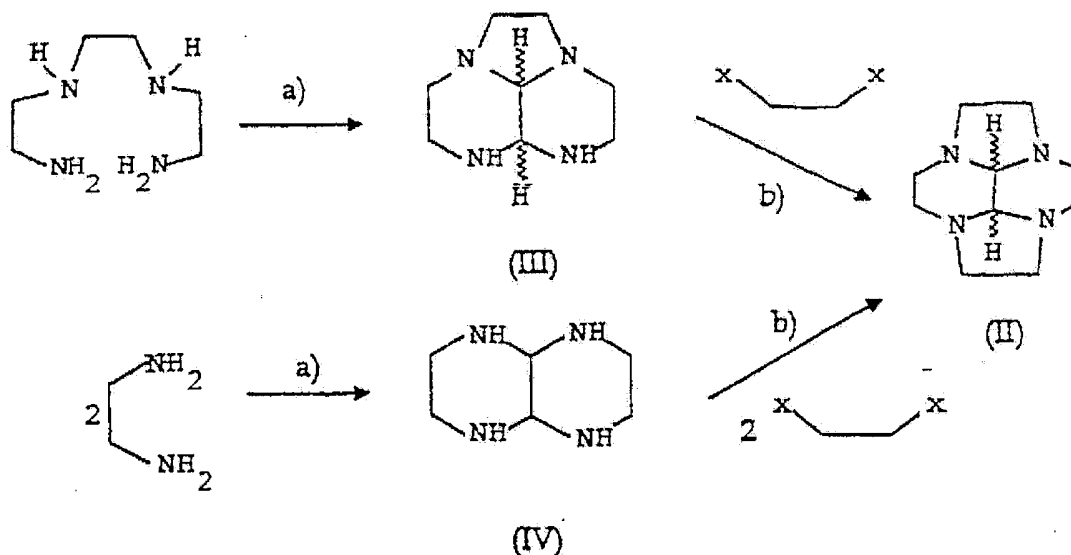
Dosavadní stav techniky

Svrchu uvedený postup je zásadně znám a je možno jej vyjádřit schématem:



15

Sloučeninu vzorce II je možno připravit cyklizací meziprojektu vzorce III, oktahydro-3H,6H-2a,5,6,8a-tetraazaacenaftylenu, který může být připraven z triethyltetraminu a glyoxalu způsobem podle mezinárodní patentové přihlášky WO 97/49691 a podle italské patentové přihlášky MI 96A001257 nebo ze dvou molů ethylendiaminu přes meziprodukt vzorce IV podle následujícího reakčního schématu 1.



20

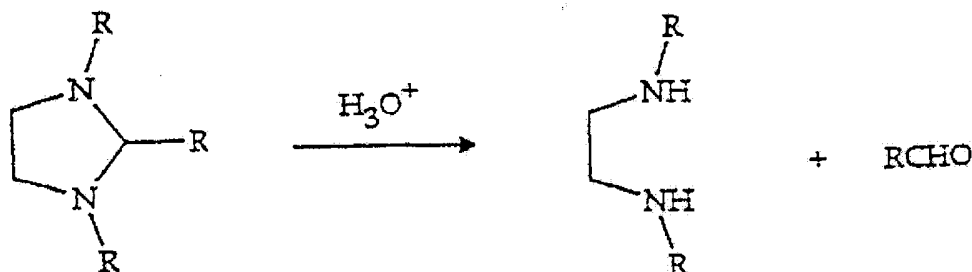
Ve stupni a) tohoto schématu jde o kondenzační stupeň triethyltetraminu nebo ethylendiaminu s glyoxalem, který se provádí ve vodě nebo v rozpouštědle, mísitelném s vodou nebo ve směsi těchto látek při teplotě 0 až 50 °C v přítomnosti stechiometrického množství nebo malého přebytku hydroxidu vápenatého za vzniku sloučeniny vzorce III nebo IV. Stupněm b) je kondenzace sloučeniny vzorce III nebo IV s alkylačním činidlem obecného vzorce X-(CH₂)₂-X,

25

kde X znamená atom halogenu nebo reaktivní derivát kyseliny sulfonové v nejméně stechio-

metrickém množství, v přítomnosti alespoň 2 molů báze ze skupiny uhličitánů, alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin na 1 mol sloučeniny vzorce III, při teplotě 25 až 150 °C za vzniku sloučeniny vzorce II.

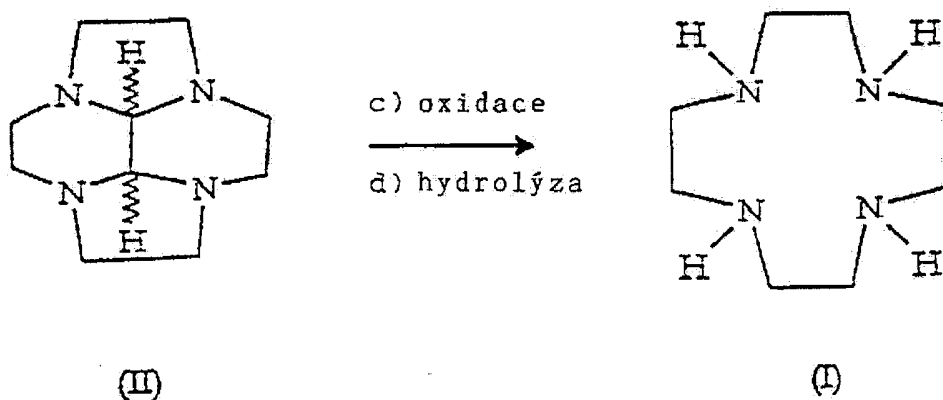
- 5 Meziprodukt vzorce II má značnou stálost za hydrolytických podmínek na rozdíl od běžných diaminů, které se snadno hydrolyzují.



- 10 Například v publikacích Weisman, Tetrahedron Lett, 1980, 21, 335 a Kolinski, Tetrahedron Lett, 1981, 22, 2217, týkajících se výroby sloučeniny vzorce II ze sloučeniny vzorce I a glyoxalu, se potvrzuje vyjimečná stálost sloučeniny vzorce II k hydrolyze působením kyseliny nebo zásady a také k redukčním činidlům.

- 15 Aby bylo možno rozštěpit můstek s obsahem 2 atomů uhlíku, který charakterizuje sloučeninu vzorce II a získat tak sloučeninu vzorce I, byl v již uvedené italské patentové přihlášce MI96A001257 popsán oxidační postup, kterým je možno převést sloučeninu vzorce II na oxidační produkty, které pak je možno hydrolyzou působením zásady převést na sloučeninu vzorce I. Způsob výroby sloučeniny vzorce I ze sloučeniny vzorce II podle uvedeného italského patentového spisu tedy probíhá ve dvou stupních:

- 20 1. oxidace sloučeniny vzorce II,
2. hydrolyza oxidačních produktů této reakce



- 25 Další možnosti, odlišnou od oxidativního štěpení, je postup, popsáný v mezinárodní přihlášce WO 96/28432. Jde o přímou hydrolyzu sloučeniny vzorce II působením kyseliny bromovodíkové nebo působením hydroxylaminu v ethanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem.

- 30 Hydrolytické působení kyseliny bromovodíkové, které není doloženo příkladovou částí přihlášky WO 96/28432 je zjevně v nesouladu s literárními údaji, které uvádějí vyjimečnou stálost sloučeniny vzorce II ve vodných roztocích kyselin a bází.

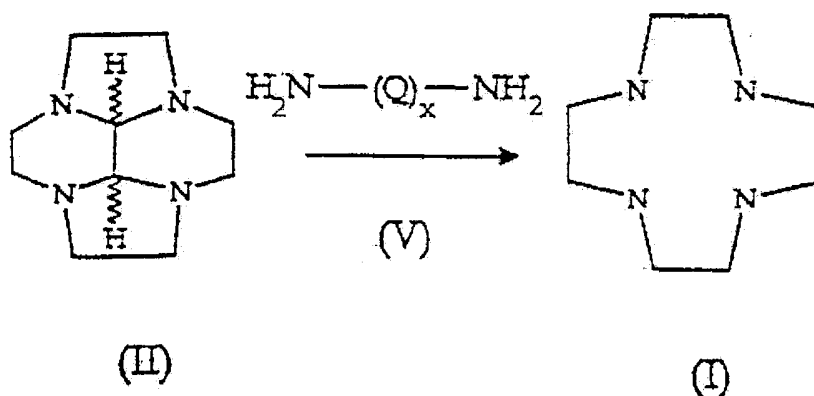
Na druhé straně je při reakci s hydroxylaminem nutno použít vysoký přebytek této látky až 10 molárních ekvivalentů ve formě volné báze v ethanolu při teplotě varu pod zpětným chladičem.

- 5 Tyto podmínky jsou sice přijatelné v laboratorním měřítku, nejsou však využitelné v průmyslovém měřítku vzhledem k tomu, že hydroxylamin je nebezpečná látka, zvláště po zahřátí a vyžaduje opatrné zacházení, používání i odstranění případných přebytků.

- 10 Bylo by tedy žádoucí nalézt pokud možno selektivní podmínky pro hydrolýzu sloučeniny vzorce II tak, aby současně byl postup jednoduchý a úsporný a bylo tedy možno výhodným způsobem získat ze sloučeniny vzorce II požadovaný výsledný produkt vzorce I.

Podstata vynálezu

- 15 Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že je možno uskutečnit výrobu sloučeniny vzorce I ze sloučeniny vzorce II při použití hydrolýzy ve vodném roztoku při mírně kyselém, neutrálním nebo mírně bazickém pH při použití primárního diaminu vzorce V podle následujícího schématu



- 20 kde

x znamená celé číslo 0 až 2 a

- 25 Q znamená skupinu $-CH_2CH(OH)CH_2-$, $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2NH/2(CH_2)_2$, kde $x = 1$ nebo v případě, že $x = 2$, znamená Q skupinu $-CH_2-$.

Ve svrchu uvedeném obecném vzorci V tedy může znamenat x celé číslo 0, 1 nebo 2. V prvním z uvedených případů je diaminem hydrazin.

- 30 V ostatních případech závisí povaha diaminu na povaze Q, jak je zřejmé z následující tabulky:

x Q	diamin
0 -	hydrazin
1 $-CH_2CH(OH)CH_2-$	1,3-diamino-2-propanol
1 $-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$	diethylentriamin
1 $/(CH_2)_2NH/2(CH_2)_2$	triethyltetramin
2 $-CH_2-$	ethylendiamin

- 40 Reakce je velmi selektivní, takže se sloučenina vzorce I získá ve vysokém výtěžku a ve vysoké kvalitě, navíc je obvykle možno recyklovat vedlejší produkty reakce vzhledem k tomu, že je možno snadno převést zpět na sloučeninu vzorce II.

Reakce se provádí v vodě při pH 5,5 – 9, s výhodou 6 až 8, při teplotě 60 až 150, s výhodou 60 až 100 °C v přítomnosti 2 až 20 mol diaminu na 1 mol sloučeniny vzorce II za atmosférického tlaku v atmosféře inertního plynu nebo vzduchu po dobu 12 až 48 hodin nebo při zvýšeném tlaku po dobu 3 až 10 hodin.

5

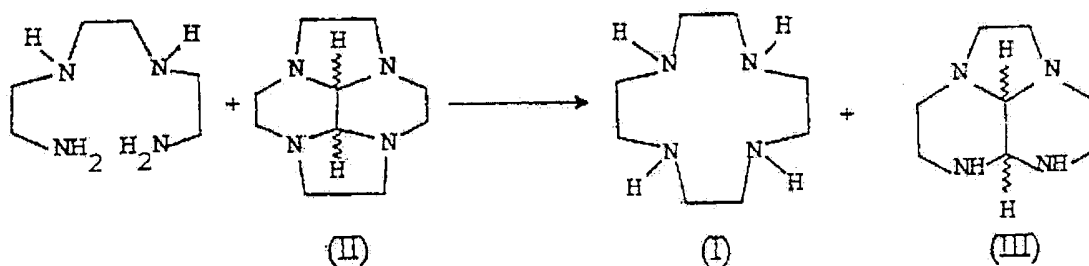
Po ukončení reakce se roztok alkalizuje přidáním báze, například hydroxidu sodného, koncentruje na malý objem nebo zcela odpaří a pak se sloučenina vzorce I extrahuje vhodným rozpouštědlem, jako je toluen, chloroform, butanol nebo amylalkohol. Organická fáze se odpaří na odparek, čímž se získá surová sloučenina vzorce I, která se pak nechá překrystalizovat z toluenu nebo ethylacetátu.

10

V případě, že se k extrakci užije toluen, stačí dostatečně zkoncentrovat toluenový roztok na vhodný objem a pak nechat krystalizovat sloučeninu vzorce I.

15 V závislosti na použitém diaminu je tak možno definovat velmi výhodný postup, který dovoluje izolaci vedlejších produktů reakce.

Například v případě triethylentetraminu se při reakci získají sloučeniny vzorce I a III podle schématu

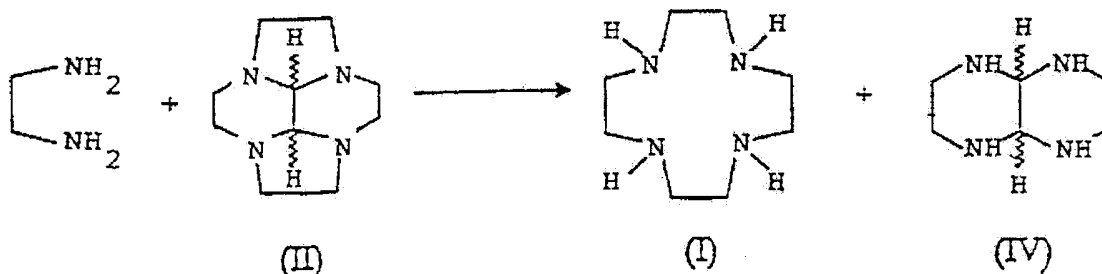


20

Toluenové matečné louhy po krystalizaci sloučeniny vzorce I obsahují v podstatě pouze sloučeninu vzorce III a přebytek triethylentetraminu a je možno je zahustit až na odparek, který se pak rozpustí ve vodě a nechá reagovat s glyoxalem za podmínek, které byly popsány v italské patentové přihlášce č. MI96A001257, čímž se získá sloučenina vzorce III, kterou je popřípadě možno čistit a pak převést na sloučeninu vzorce II způsobem, rovněž popsáním v uvedené italské přihlášce a nakonec znovu použít při tomtéž postupu.

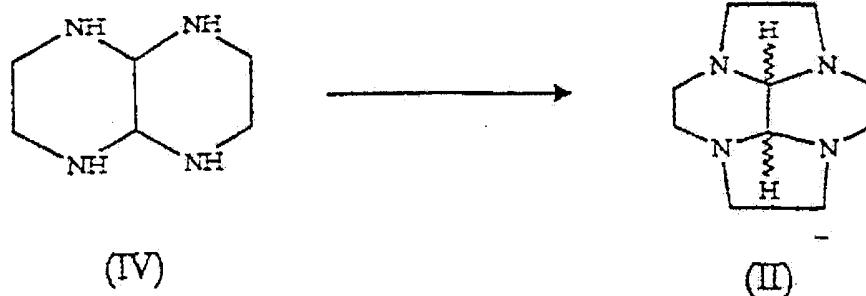
25

V případě ethylendiaminu se při hydrolyze sloučeniny vzorce II rovněž získají recyklovatelné vedlejší produkty:



30

Sloučeninu vzorce IV je rovněž možno izolovat z toluenového matečného louhu a převést zpět na sloučeninu vzorce II, jak již bylo popsáno v přihlášce MI96A001257.



Praktické provedení vynálezu bude osvětleno v následujících příkladech, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

10

Příprava sloučeniny vzorce I hydrolyzou sloučeniny vzorce II působením diethylentriaminu.

50 g, 0,257 mol sloučeniny vzorce II se rozpustí ve 350 ml vody. Přidá se 132,5 g, 1,285 mol diethylentriaminu a pH se upraví na 8 přidáním 265 g koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se vaří 24 hodin pod zpětným chladičem, načež se zchladí, alkalizuje hydroxidem sodným ve formě pelet, odpaří ve vakuu na zbytek s hmotností 350 g a sloučenina vzorce I se pak extrahuje toluenem. Organické extrakty se spojí, zahustí na objem přibližně 90 ml a nechají krystalizovat. Ve výtěžku 71 % se získá 31,5 g vysoce kvalitního 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, GC titr = 99,5 %.

20

Příklad 2

Hydrolyza sloučeniny vzorce II triethylentetraminem a izolace vedlejších produktů reakce

25

50 g, 0,257 mol sloučeniny II se rozpustí ve 350 ml vody. Přidá se 105 g, 0,640 mol triethylentetraminmonohydrátu a pH se upraví na 7,5 koncentrovanou HCl. Výsledný roztok se vaří 18 hodin pod zpětným chladičem, pak se zchladí, alkalizuje NaOH v peletách, odpaří ve vakuu na zbytek 330 g a opakovaně extrahuje toluenem. Spojené organické extrakty se odpaří za sníženého tlaku na 120 ml a nechají krystalizovat. Ve výtěžku 66 % se získá 29,4 g kvalitního 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, GC titr je vyšší než 98,5 %.

30

Toluenové matečné louhy se zahustí na odparek, který se rozpustí ve vodě. Obsah triethylentetraminu a sloučeniny vzorce III se stanoví plynovou chromatografií GC. Pak se přidá glyoxal a hydroxid vápenatý k přeměně triethylentetraminu na sloučeninu vzorce III podle svrchu uvedené italské patentové přihlášky. Po ukončení reakce se anorganické soli odfiltrují, filtrát se odpaří na odparek, který se rozpustí v hexanu, nerozpustný podíl se odfiltruje a roztok se odpaří do sucha. Získá se 67,2 g, 0,40 mol sloučeniny vzorce III, kterou je možno užít pro výrobu sloučeniny vzorce II podle italské patentové přihlášky.

40

Příklad 3

Hydrolyza sloučeniny vzorce II ethylendiaminem a izolace vedlejších produktů.

- 5 50 g, 0,257 mol sloučeniny II se rozpustí ve 300 ml vody. Přidá se 157,5 g, 2,57 mol ethylen-
dioaminu a pH se upraví na 8 přidáním 310 g HCl. Vzniklý roztok se vaří 18 hodin pod zpětným
chladičem, zchladí se, alkalizuje NaOH v peletách, odpaří za sníženého tlaku na 400 g
a opakovaně extrahuje toluenem. Spojené extrakty se odpaří na 100 ml a nechají krystalizovat.
10 Ve výtěžku 56 % se získá 24,8 g kvalitního 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu, GC titr je vyšší než
99 %.

- Toluenové matečné louhy se odpaří na odparek, který se chromatografuje na oxidu křemičitém
při použití směsi chloroformu, methanolu a 25% amoniaku v poměru 6:3:1. Získá se 21 g,
0,48 mol sloučeniny IV, kterou je možno převést na sloučeninu II podle uvedené italské
15 přihlášky.

Příklad 4

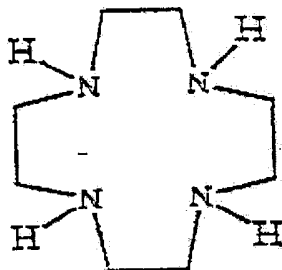
- 20 Hydrolyza sloučeniny II různými diaminy při různých hodnotách pH a různé teplotě.

19,4 g, 0,1 mol sloučeniny II se hydrolyzuje obdobným způsobem jako v příkladu I při použití
diaminů a podmínek, které jsou shrnuty v následující tabulce:

Diamin	mol/mol (II)	pH	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek %
Hydrazin	20	7	100	24	60%
Hydrazin	10	6,5	100	48	55%
Ethylen- diamin	10	6,5	100	18	52%
Ethylen- diamin	8	7	80	24	45%
Ethylen- diamin	10	5,5	100	18	42%
Diethylen- triamin	4	7,5	80	24	58%
Diethylen- triamin	6	6,5	100	12	62%
Diethylen- triamin	6	8	60	48	65%
Triethylen- tetramin	4	6	80	24	55%
Triethylen- tetramin	2	8	100	48	62%
Triethylen- tetramin	2	9	100	48	57%
1,3-Diamino- -2-propanol	6	7	100	24	51%
1,3-Diamino- -2-propanol	5	8	100	18	48%

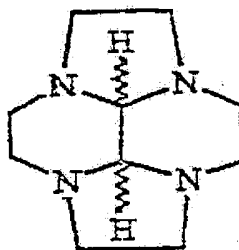
PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob výroby 1,4,7,10-tetraazacyklododekanu vzorce I



(I)

z dekahydro-2a,4a,6a,8a-tetraazacyklopent/fg/acenaftyleny vzorce II, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se sloučenina vzorce II



(II)

- 10 přímo hydrolyzuje ve vodném roztoku při pH 5,5 až 9 působením primárního diaminu vzorce V



kde x znamená celé číslo 0 až 2 a

15

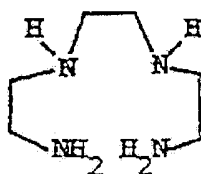
Q znamená $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ nebo $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}/_2-(\text{CH}_2)_2$, kde $x = 1$ nebo v případě, že $x = 2$, znamená Q skupinu $-\text{CH}_2-$.

- 20 2. Způsob podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se diamin volí ze skupiny diethyl-entriamin, triethylentetramin a ethylendiamin.

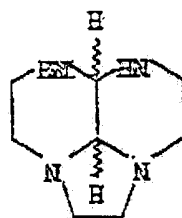
- 25 3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se hydrolyza provádí ve vodě při pH 5,5 až 9, při teplotě 60 až 150 °C v přítomnosti 2 až 20 mol diaminu na 1 mol sloučeniny vzorce II při atmosférickém tlaku pod inertním plynem nebo na vzduchu po dobu 12 až 48 hodin nebo při vyšším tlaku po dobu 3 až 10 hodin.

4. Způsob podle nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se hydrolyza provádí při pH 6 až 8.

- 30 5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se uvede do reakce triethyltetramin vzorce



a dekahydro-2a,4a,6a,8a-tetraazacyklopent/fg/acenaftylen vzorce II za vzniku 1,4,7,10-tetraaza-cyklododekanu vzorce I a sloučeniny vzorce III



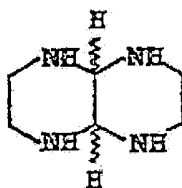
(III),

5 oktahydro-3H,6H-2a,5,6,8a-tetraazacenaftylen, který je meziproduktem, použitelným pro výrobu sloučeniny vzorce II, dekahydro-2a,4a,6a,8a-tetraaza-cyklopent/fg/acenaftylen.

10 5. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že se matečný louh po krystalizaci sloučeniny vzorce I, v podstatě obsahující sloučeninu vzorce III a přebytek triethylentetraminu, zahustí na odparek, který se znovu rozpustí ve vodě a užije jako meziprodukt pro výrobu sloučeniny vzorce II.

6. Způsob podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se jako diamin užije diethylentriamin.

15 7. Způsob podle nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že se k hydrolyze sloučeniny vzorce II užije ethylendiamin a při reakci současně kromě produktu vzorce I vzniká dekahydro-pyrazino/2,3-b/pyrazin vzorce IV



(IV),

20 který je meziproduktem, použitelným pro výrobu sloučeniny vzorce II, dekahydro-2a,4a,6a,8a-tetraazacyklopent/fg/acenaftylen.

25 8. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že se matečný louh po krystalizaci sloučeniny vzorce I, v podstatě obsahující sloučeninu IV, odpaří na odparek, který se znovu rozpustí ve vodě a může být užit jako meziprodukt pro výrobu sloučeniny vzorce II.

30

Konec dokumentu
