

## 科研与开发

# 用酰胺缩醛合成 1,4,7,10-四氮杂十二烷的研究

张娟<sup>1,2</sup>, 刘毅锋<sup>2</sup>, 王翠玲<sup>2</sup>, 范晓东<sup>1</sup>

(1. 西北工业大学化工系, 陕西 西安 710072; 2. 西北大学应用化学研究所, 陕西 西安 710069)

**摘要:** 用甲苯作溶剂, 使三乙烯四胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛在 85℃ 反应 2 h, 得到中间体双咪唑啉, 产率 90.4%, 在乙腈溶剂中, 碳酸钾存在下, 双咪唑啉和 1,2-二溴乙烷进行扩环反应, 得到环状中间体一溴盐, 产率 78.7%, 一溴盐经碱性水解 2 h, 得到 1,4,7,10-四氮杂十二烷, 产率 74.2%。用元素分析、质谱和核磁共振氢谱对目标化合物进行了表征。

**关键词:** 三乙烯四胺; *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛; 1,2-二溴乙烷; 1,4,7,10-四氮杂十二烷

中图分类号: O624.6

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2005)02-0029-03

## Synthesis of 1,4,7,10-tetraazacyclododecane by amide acetals

ZHANG Juan<sup>1,2</sup>, LIU Yi-feng<sup>2</sup>, WANG Cui-ling<sup>2</sup>, FAN Xiao-dong<sup>1</sup>

(1. Department of Chemical Engineering, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China;

2. Applied Chemical Institute, Northwest University, Xi'an 710069, China)

**Abstract:** Bis-imidazoline was prepared from triethylene tetraamine and *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal at 85℃ for 2 h with toluene as solvent, with a yield of 90.4%. The reaction of bis-imidazoline with 1,2-dibromoethane and potassium carbonate in acetonitrile provided monobromide salt with a yield of 78.7%. Hydrolysis of monobromide salt under aqueous caustic solution formed 1,4,7,10-tetraazacyclododecane in a yield of 74.2%. The title compounds were characterized by mass spectrum, <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance and elementary analysis.

**Key words:** triethylene tetraamine; *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal; 1,2-dibromoethane; 1,4,7,10-tetraazacyclododecane

1,4,7,10-四氮杂十二烷(Cyclen)作为螯合剂, 常应用于金属离子的提取、水处理、酶模仿物、催化剂和放射性治疗等方面<sup>[1-4]</sup>, 特别是在医疗诊断方面, 其螯合物可作为核磁共振的显影剂<sup>[5]</sup>, 能够准确地确定肿瘤等病灶的确切位置。Cyclen 及其衍生物在核医学中可用作骨跟踪剂, 也有可能用于抗 HIV 病毒, 在医学研究领域有巨大潜力。但它的合成非常困难, 主要是由于反应选择性差, 分离纯化困难, 迄今为止研究者尽管提出了基于不同原料的各种合成方法, 但结果仍不尽人意。文献报道的 Cyclen 的合成方法主要有 4 种<sup>[6-9]</sup>: Stetter 法、Richman-Atkins 法、Weisman 法和乙二醛缩合法。Stetter 法原料不易得, 且要在高度稀释条件下进行, 已很少采用; Richman-Atkins 法是经典方法, 步骤较多, 保护、去保护耗费试剂量大, 操作不便; Weisman 法虽只有两步反应, 产率也较高, 但初始原料二硫代草酸酰胺昂

贵; 而乙二醛缩合法则是近几年的专利报道的新合成方法, 用乙二醛水溶液和三乙烯四胺(TETA)缩合, 生成三环中间体, 再以 1,2-二溴乙烷(EDB)扩环, 氧化水解得到 Cyclen, 原料易得, 步骤较少, 产率也较高, 但不足之处在于氧化和水解反应都需 20 h 左右, 同时需要高压水解。以上方法的缺陷使目前 Cyclen 售价居高不下。

笔者采用 TETA 和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(DMF-DMA)作起始原料, 先合成中间体双咪唑啉, 然后以双亲电试剂 1,2-二溴乙烷扩环, 碱性水解后得到 Cyclen。该方法所用的原料易得, 费时少, 操作简单。由于酰胺缩醛具有很高的反应活性, 所以反应条件温和, 与 TETA 在甲苯中回流 2 h 减压蒸馏后即得到双咪唑啉中间体, 产率达 90% 以上。和乙二醛缩合法的水解条件相比, 本文的方法优势明显, 只需在碱性条件下 95℃ 水解 2 h 就可得到 Cyclen。

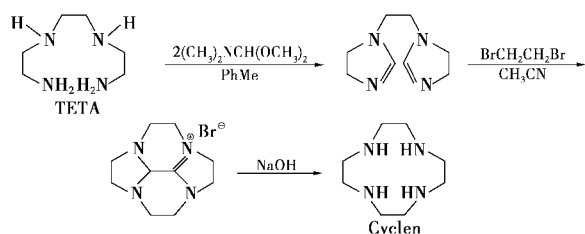
收稿日期: 2004-10-26

作者简介: 张娟(1965-), 女, 博士生, 副研究员, 主要从事大分子药物合成研究, zjuann@tom.com; 范晓东(1955-), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事大分子药物合成及控释的研究。

## 1 实验部分

### 1.1 反应步骤

反应式如下:



### 1.2 试剂与仪器

*N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛, 自制<sup>[10-11]</sup>; 乙二醇二甲醚、二甘醇二甲醚, 化学纯, 上海试剂三厂; 甲苯、三乙烯四胺、二甲基甲酰胺 (DMF)、碳酸钾, 化学纯, 西安化学试剂厂; 正丙醇, 化学纯, 天津市博迪化工有限公司; 二甲亚砜 (DMSO), 分析纯, 天津泰兴试剂厂; 1,2-二溴乙烷, 化学纯, 上海化学试剂采购公司; 乙腈, 分析纯, 上海陆中化学试剂厂。

熔点用 XT-4 显微熔点测定仪测定, 温度计未校正; 元素分析用德国艾乐曼公司 VarioEL III 分析仪测定; 核磁用 Varian INOVA-400 MHz 超导核磁共振仪测定 ( $\text{CDCl}_3$  为溶剂); 质谱用 Hewlett Packard 5973 质谱分析仪测定。

### 1.3 1,4,7,10-四氮杂十二烷的合成方法

#### 1.3.1 中间体 1,1'-亚乙基双-2-咪唑啉

在装有回流冷凝器、温度计、干燥管、搅拌器的四颈反应瓶中, 加入 TETA 0.05 mol (7.3 g, 已提纯), *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (95%) 0.1 mol (12.5 g), 甲苯 30 mL, 加热至 85℃, 并不断蒸出反应生成的甲醇, 回流 2 h, 减压蒸出适量甲苯, 冷却、结晶、过滤, 得到无色晶体 7.5 g, 产率 90.4%, 熔点 107 ~ 108℃。

#### 1.3.2 扩环反应

在装有温度计、回流冷凝器和搅拌器的四颈瓶中, 加入碳酸钾 0.04 mol (5.5 g)、乙腈 100 mL, 加热并搅拌。在 80℃, 慢慢滴加中间体“双咪唑啉”0.02 mol (3.3 g)、1,2-二溴乙烷 0.02 mol (3.8 g) 和乙腈 100 mL 的混合液, 反应 1.5 h 后冷却至 50℃, 滤去碳酸钾, 减压蒸去乙腈, 得到琥珀色状半固体 4.2 g, 产率 78.7%。用少量乙腈溶解粗品, 冷冻结晶过滤, 得到淡黄色晶体, 干燥后测熔点为 128 ~ 130℃。

#### 1.3.3 1,4,7,10-四氮杂十二烷的合成

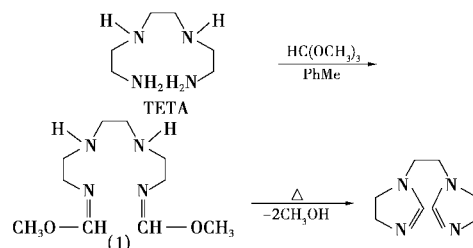
在装有温度计、回流冷凝器、搅拌器和稳压滴液漏斗的四颈反应瓶中, 加入上一步得到的中间体一

溴盐 4.2 g, 水 150 mL, 搅拌加热, 滴入 48 g NaOH 和 150 mL 水混合液, 回流 2 h 后, 趁热过滤, 把滤液加入蒸馏瓶中, 减压蒸去水, 直到有 Cyclen 白色晶体出现, 过滤, 母液再进行浓缩, 如此重复。得到的产品用甲苯重结晶, 得白色晶体 2.3 g, 产率 83.9%, 熔点 111 ~ 113℃ (文献值<sup>[12]</sup> 110 ~ 113℃)。元素分析: 实测 C 55.63%、H 11.75%、N 32.62%。核磁共振氢谱  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.69 ( $\text{CH}_2$ , 8H, s)、2.12 (NH, 4H, s)。质谱 MS ( $m/z$ ): 173 (2), 128 (11), 104 (75), 85 (100), 56 (34)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应物的纯度对反应的影响

Cyclen 的合成对反应原料的纯度要求很严格, 第一步反应三乙烯四胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛都必须进行提纯。1,4,7,10-四氮杂十二烷的制备副产物多, 提纯非常困难, 这是导致 Cyclen 产率低的一个重要原因。实验中发现使用未经提纯的 TETA 和 DMF-DMA 反应, 得到的中间体双咪唑啉产率低, 晶体发黏, 因为 TETA 中的二乙烯三胺、四乙烯五胺和单胺杂质直接影响着成环反应。DMF-DMA 往往含有一定量的副产物原甲酸三甲酯, 质量分数一般为 2% ~ 15%, 虽然原甲酸三甲酯也可以和 TETA 反应生成亚胺基酯, 然后亚胺基酯进行胺解反应, 生成所需要的中间体。



但是该反应一般需要催化剂和较高的反应温度, 在规定的反应条件下无法关环。所以 DMF-DMA 中的杂质原甲酸三甲酯所带来的后果是生成副产物 (1)。在实验中需对反应物进行提纯, 由于水合三乙烯四胺是一个晶体, 通过结晶法可以有效地提纯。缩醛按照文献报道进行制备, 并且需要采用高效精馏柱提纯, 一般尽量使用新制备的缩醛进行反应, 因为缩醛极易吸潮分解。

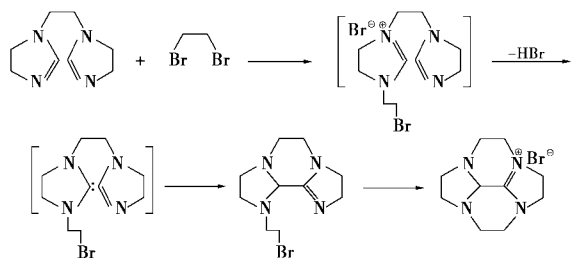
### 2.2 反应条件对产率的影响

对于缩醛法合成 Cyclen 来说, 第一步中间体“双咪唑啉”的合成产率可达到 90% 以上, 最后的碱性水解方法也较成熟, 关键在于“双咪唑啉”和 EDB 的扩环反应, 环状中间体的产率高低, 直接影响着合成

Cyclen的总产率。因此应着重对这一步反应条件进行研究。

### 2.2.1 反应机理

推测该反应的机理可能如下,二溴乙烷和中间体“双咪唑啉”中的一个咪唑啉环进行亲电加成反应生成一溴盐,然后脱去溴化氢得到二胺基卡宾,再插入碳氢键形成如图桥状结构中间体,最后进行分子内亲电加成反应,得到目标中间体。



### 2.2.2 溶剂选择试验

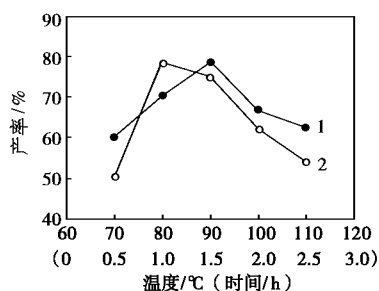
溶剂对“双咪唑啉”和EDB的扩环反应影响较大,采用几种不同的溶剂,反应温度80℃,反应时间1.5 h,合成环状中间体的结果如表1所示。

表1 溶剂对EDB扩环反应的影响

溶剂名称	$n(\text{双咪唑啉})/\text{mol}$	$n(\text{EDB})/\text{mol}$	溶剂体积/ mL	产率/ %
甲苯	0.02	0.02	200	—
DMF	0.02	0.02	200	67.8
DMSO	0.02	0.02	200	65.0
正丙醇	0.02	0.02	200	53.2
乙腈	0.02	0.02	200	78.7
乙二醇二甲醚	0.02	0.02	200	61.0
二甘醇二甲醚	0.02	0.02	200	75.1

从表1中数据可知,非极性溶剂不利于扩环反应,无法得到环状中间体。在极性溶剂中,采用乙腈、二甘醇二甲醚和二甲基甲酰胺,取得了较好的产率,可选择乙腈作溶剂。

### 2.2.3 温度、时间对产率的影响



1—时间;2—温度

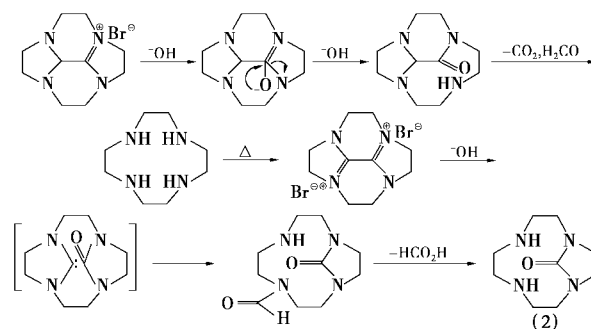
图1 反应温度、时间对扩环反应产率的影响

图1为反应温度和时间对“双咪唑啉”和EDB

扩环反应的影响结果。起初随着反应温度的升高或时间的延长,反应产率显著升高,反应温度为80℃或反应时间1.5 h时,产率达到最高。接着温度升高或时间的延长,都会使反应产率降低,因为如果温度升高或时间过长,会使一溴盐变为二溴盐,当反应时间延长至4 h后,主要产品为二溴盐。

### 2.2.4 水解反应

中间体一溴盐经碱性水解可得到Cyclen,一溴盐在过量氢氧化钠存在时,较容易分解出二氧化碳和甲醛,得到目标产物。但对于二溴盐来说,要水解生成Cyclen,则相当困难,必须经高压、高温水解才能完成。常压水解只能得到化合物(2),在实验过程中,对二溴盐进行常压碱性水解反应,没有得到Cyclen。因此,正确地控制扩环反应温度及时间,是合成Cyclen的关键。以下是一溴盐和二溴盐可能的碱性水解过程:



## 3 结论

用缩醛法合成Cyclen时,TETA和DMF-DMA反应生成的“双咪唑啉”中间体有2个优点:

(1)DMF-DMA与TETA反应所生成的双咪唑啉实际上对不参与关环反应的2个氮原子起到了保护的作用。二卤代烷与双咪唑啉进行扩环反应后,碱性水解,即可去保护,得到Cyclen。与Richman-Atkins烦琐的保护、去保护相比,合成方法简单。

(2)DMF-DMA与TETA反应生成双咪唑啉后,由于双咪唑啉中碳氮双键的存在,增加了氮原子与双亲电试剂二卤乙烷的反应活性。总之,用缩醛法制备Cyclen,原料易得,条件温和,操作方便,是实验室规模合成Cyclen较为理想的方法。

### 参考文献

- [1] 王晓勇,谭祥,郭子建.[J].有机化学,2003,23(2): 129-138.
- [2] Alexander.[J].Chem Review,1995,95: 273-342.
- [3] 朱松玲,姚东风,吕广宇.[J].青岛教育学院学报,2002,15(1): 52-55.

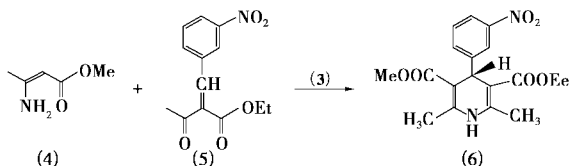
(下转第33页)

溶液颜色由淡黄色变为棕红色,将反应液移至蒸馏瓶中,在水浴上蒸馏,水温控制为 86 ~ 98℃,瓶内温度为 80 ~ 85℃。当溶液变为黏稠状时改为减压蒸馏,馏干得松散嫩黄色固体。转至烧杯中,用 *V*(丙酮):*V*(乙醇) = 1:1 的溶液溶解,水浴加热到 50℃,待固体全部溶解后降至室温,再加适量乙醚(1 g 粗品加 2.5 mL 丙酮/乙醇混合液,7.5 mL 乙醚),析出大量晶体,过滤,经 4 ~ 5 次重结晶得纯品手性相转移催化剂 *N*-苄基溴化奎宁季铵盐(3),熔点 144 ~ 146℃,比旋光度 -101.8°。

### 1.3 手性相转移催化剂 *N*-苄基氯化奎宁的制备

合成方法同前,原料用苄氯代替苄溴,合成方法同上,得到 *N*-苄基氯化奎宁季铵盐,熔点 218 ~ 220℃,比旋光度 -157°。

### 1.4 手性尼群地平的合成



三颈瓶中依次加入无水乙醇 20 mL, 2-(3-硝基亚苄基)乙酰乙酸乙酯(5) 3 g、 $\beta$ -氨基巴豆酸甲酯(4) 4 g、手性季铵盐溴化苄基奎宁(3) 少许,搅拌回流反应,温度控制在 78℃,反应时间 4 h。将反应液减压蒸馏,蒸去部分乙醇,再将反应液冰冻 3 h,抽滤,得黄色晶体,再用无水乙醇重结晶,得荧光黄色粉末,产率 85.7%。液相色谱分析纯度为 99.12%,熔点 160 ~ 162℃,产物为比旋光度 -34.25° 的单一异构体尼群地平(6)。

## 2 结果讨论

### 2.1 结构与比旋光度

由于吡啶二甲酸酯分别为甲酯与乙酯,因此吡啶的第 4 位碳原子是一个手性碳,选用溴苄奎宁、*L*-肉碱作手性相转移催化剂进行比较试验,经旋光仪测定证明合成的尼群地平是一个手性分子,比旋光度为左旋,该化合物的熔点为 162 ~ 164℃。比外消旋体熔点 158 ~ 159℃ 高出 4℃,也符合旋光性物

质中单一异构体熔点高于外消旋体的规律。

手性相转移催化剂对产率和旋光度的影响见表 1。

表 1 手性相转移催化剂对产率和旋光度的影响

相转移催化剂	溶剂	产率/%	纯度/%	比旋光度/°
溴苄奎宁	乙醇	85.7	99.12	-34.25
<i>L</i> -肉碱	乙醇	70.7	100	-40.32
氯苄奎宁	乙醇	64.9	100	-33.45

### 2.2 红外光谱分析

将手性尼群地平晶体与 KBr 晶体混合研磨,红外灯下干燥压片后测定,结果见图 1。

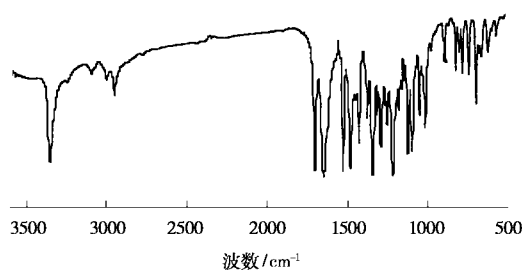


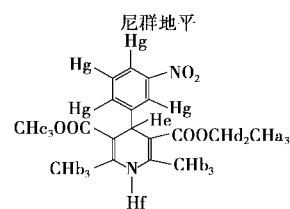
图 1 尼群地平红外光谱图

### 2.3 核磁共振谱分析

用二甲亚砜(DMSO)溶剂将产品溶解于 5 mm 样品管中,在 AVANCE D MX500 核磁共振仪上测定,结果与归属见表 2。

表 2 尼群地平核磁共振谱的各类氢归属

核磁共振吸收峰 $\delta$	H <sup>1</sup> 峰归属
1.2(3H 三重峰)	Ha
2.3(6H 单峰)	Hb
3.6(3H 单峰)	Hc
4.1(2H 多重峰)	Hd
5.1(1H 单峰)	He
5.8(1H 双峰)	Hf
7.3 ~ 8.1(4H 多重峰)	Hg



### 2.4 晶体结构测定

选择单晶手性尼群地平,安置 X 射线衍射仪上,测定温度 293.2K,波长 71.073 nm,收集晶体结 (下转第 35 页)

(上接第 31 页)

- [4] Boron Biologicals, Inc. Boron-gadolinium compounds and method of conducting imaging and/or neutron capture therapy with same[P]. US 5 286853, 1994-02-15.
- [5] 魏俊发,卓仁禧.[J].科学通报,1997,42(14):1519-1524.
- [6] 刘全忠,焦天权,蒋晓慧.[J].化学通报,2000,(9):41-42.
- [7] 大塚齐之助,陈海生.[J].化学试剂,1995,17(4):207-208.

- [8] 莫尊理,高锦章,陈红,等.[J].化学试剂,1999,21(4):218-219.
- [9] Nycomed Imaging AS. Process for tetraazacycloalkane preparation[P]. US 5 589595, 1996-12-31.
- [10] 刘毅锋,张娟.[J].西北大学学报,1996,26(3):240-242.
- [11] 张娟,刘毅锋.[J].分析化学,1997,25(9):1057-1060.
- [12] Aldrich Chemical Company Inc. Catalog Handbook of Fine Chemicals [M]. USA: Aldrich Inc, 1995. 398. ■