

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4376320号
(P4376320)

(45) 発行日 平成21年12月2日(2009.12.2)

(24) 登録日 平成21年9月18日(2009.9.18)

(51) Int.Cl. F 1
CO7D 487/22 (2006.01) CO7D 487/22
CO7D 487/08 (2006.01) CO7D 487/08

請求項の数 15 (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平10-538311 (86) (22) 出願日 平成10年3月6日(1998.3.6) (65) 公表番号 特表2001-513816(P2001-513816A) (43) 公表日 平成13年9月4日(2001.9.4) (86) 国際出願番号 PCT/IB1998/000299 (87) 国際公開番号 W01998/039335 (87) 国際公開日 平成10年9月11日(1998.9.11) 審査請求日 平成17年2月9日(2005.2.9) (31) 優先権主張番号 60/039,920 (32) 優先日 平成9年3月7日(1997.3.7) (33) 優先権主張国 米国(US)</p>	<p>(73) 特許権者 ザ、プロクター、エンド、キャンブル、カンパニー アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、キャンブル、プラザ(番地なし) (74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (74) 代理人 弁理士 小野寺 捷洋 (74) 代理人 弁理士 中村 行孝 (74) 代理人 弁理士 紺野 昭男</p>
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 交差架橋大多環状分子の改良された製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

各工程が一つの溶媒系で行われる一連の反応工程を含むプロセスによって、シクラムもしくは非環状テトラアミンから交差架橋大多環状分子を製造する方法であって、全ての前記工程において一つの共通のアルコール溶剤系が用いられることを特徴とする、方法。

【請求項2】

全ての前記工程において使用される前記アルコール溶剤系が、60～100重量%の、C1～C4アルコールもしくはその混合物を含んでなる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記工程の全てが、反応体と溶剤の合計の7重量%以上の反応体濃度で行われる、請求項1または2に記載の方法。

10

【請求項4】

前記工程の全てが、反応体と溶剤の合計の15重量%以上の反応体濃度で行われる、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】

前記工程の各々が50以下で行われる、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

ワンポット法として行われる、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

前記一連の工程が、シクラムからもしくは非環状テトラアミンからシス-四環状分子を生

20

成する工程、該シス - 四環状分子を四級化させてジ四級化誘導体を生成する工程、及び該ジ四級化誘導体を還元することにより交差架橋大多環状分子を生成する工程を含んでなる、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記四級化が、1.5 倍未満の重量の、沃化メチル、メチルトシラート、及び硫酸ジメチルから選ばれる四級化剤を用いて行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記四級化が、5 ~ 10 倍の重量の、沃化メチル、メチルトシラート、及び硫酸ジメチルから選ばれる四級化剤を用いて行われる、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記ジ四級化誘導体の還元が、1.5 倍未満の重量の還元剤を用いて行われる、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記還元剤が、触媒作用のない還元剤である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記還元剤が、ホウ水素化物である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

前記還元工程により生成した反応混合物から還元剤と溶剤を分離する工程、該分離工程の生成物から残留水素化物を除去する工程、および交差架橋大環状生成物を単離する工程をさらに含んでなる、請求項 7 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記交差架橋大多環状分子を遷移金属塩と反応させ、それにより洗剤組成物における触媒として有用な遷移金属錯体を形成させる工程を含んでなる、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記遷移金属がマンガンであり、該反応が交差架橋大多環状分子を塩化第一マンガンと反応させることを含んでなる、請求項 14 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、大環状分子の合成の分野に、より詳しくは、プロトンスポンジとして役立つ、もしくは特に、例えば洗濯洗剤において有用な含遷移金属酸化触媒を作る為の金属結合物の配位子として役立つ、交差架橋大環状分子の合成の分野、に入るものである。また、本発明は、交差架橋された Mn 含有錯体の合成にも適用されるものである。

発明の背景

大環状分子化学は、全般的には非常に発達しているが、架橋大環状分子の製造技術は新しいものである。このような或る種の大環状分子、例えばシクラム (cyclam) の交差架橋誘導体は、最近になってやっと少量合成されるようになったが、工業的なプロセスは知られていない。このようなプロセスを知るのは、非常に望ましいことであろう。交差架橋大環状分子は、プロトンスポンジとして、もしくは漂白触媒反応において配位子として用いられた場合に、独特な利点を示すからである。

大環状分子は、数多くの方法で作られてきた。例えば、「Heterocyclic compounds: Aza-crown macrocycles」、J.S. Bradshaw et al., Wiley-Interscience, 1993 年を参照されたい。これには、このような配位子の合成についても数多く記載されている。大環状分子の合成は、全般的にはかなり開発されているが、交差架橋大環状分子の合成の開発はなされていない。交差架橋大環状分子の合成は稀であって難しく、またそれには多数の工程や、望ましくない溶剤 (DMF、アセトニトリル等) が含まれる。

公知の大環状分子であるシクラム (1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン) の交差架橋、すなわち隣り合っていない窒素同士の橋架けは、限定された文脈において知られている。それは、例えば Weisman et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, (1990), 112 (23), 8604-8605 に記載されている。より詳しくは、Weisman et al., *Chem. Commun.*, (1996), pp. 94

10

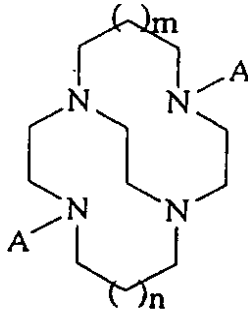
20

30

40

50

7-948には、新規であると主張されている、ピシクロ[6.6.2]、[6.5.2]及び[5.5.2]系の一連の交差架橋テトラアミン配位子、及びそれらとCu(II)やNi(II)との錯形成反応が記載されており、それら配位子がクレフト中の金属と配位結合することが証明されている。報告されている具体的な錯体には、配位子1.1



1.1

(式中、Aは水素、もしくはベンジルであり、また(a) $m = n = 1$ であるか、もしくは(b) $m = 1$ 、且つ $n = 0$ であるか、もしくは(c) $m = n = 0$ である)をもつものが含まれ、それらには、 $A = H$ 、且つ $m = n = 1$ の配位子をもつCu(II)クロリド錯体； $A = H$ 、且つ $m = n = 1$ もしくは $m = n = 0$ のCu(II)パークロレート錯体； $A =$ ベンジル、且つ $m = n = 0$ の配位子をもつCu(II)クロリド錯体；及び $A = H$ 、且つ $m = n = 1$ の配位子をもつNi(II)ブロミド錯体が含まれる。この少数の錯体が、橋架

けが「隣り合う」窒素同士ではない公知のもの全体であると思われる。Weismanの文献には、三つの工程を用い、その内の二つの工程で溶剤としてアセトニトリルを用いる、交差架橋シクラムの合成方法についても記載されている。これらの工程は、(1)ビスアミナルを生成させる為の、親大環状分子とグリオキサールとの反応、及び(2)ジメチル化ビスアミナルジヨージドを生成させる為の、沃化メチルによるビスアミナルの四級化である。所望の生成物を作る為には、更なる工程である、(3)第二の工程で作られたジ四級中間体の還元が必要とされる。この工程には、溶剤としてエタノールを用いる。この合成は比較的高い希釈度で行う、という明確な必要条件があるが、これは工業的には魅力のないものである。収率は、工業的な有用性に対しては境界線上にある(第一の工程、及び第二の工程の収率は、それぞれ80%、及び85%しかない)。配

位子としての交差架橋大環状分子の望ましい特性、及びこのような大環状分子を作る為の現存する方法の限界からみて、このような交差架橋大環状分子の合成の改良は明らかに必要であり、また望まれている。要約すると、現行の合成には、以下の一つ、もしくはそれ以上の限界がある。すなわち、(a)アセトニトリルのような、環境的に比較的望ましくない溶剤を用いる、(b)「高希釈」工程を含むことがあり、溶剤の消費が増す、(c)製造の様々な段階で、一つの溶剤から他の溶剤に切り替える必要があり、コストや複雑さが更に増す、及び(d)ハロゲン化アルキル及び/又は還元剤のような物質を大過剰に必要とするので、不経済である。その為、交差架橋大環状分子の合成、特にシクラムの架橋誘導体を作る為の方法を改良することが、また交差架橋大環状配位子をもつ含Mn錯体の合成方法を提供することが非常

背景技術

発明の背景で引用した文書を参照されたい。また前述のBradshaw et al.の中で引用されているTabushiと共働者等は、二量化によりテトラアザ大環状分子を作るのに、溶剤としてエタノールを利用している。しかしながら、この大環状分子は交差架橋されているものではなく、また記載されている方法では、交差架橋大環状分子を形成させることはできない。

【図面の簡単な説明】

図1は、本方法を方向づけるための、プロセスの概要である。好ましい態様においては、

10

20

30

40

50

本方法は、図1で(A)、(B)、及び(C)と記した一連の必須の工程を有している。これらは単一の工程であり、それらは太文字で示されており、またそれらは順々に実施されるものである。この方法は、(D)、(E)、もしくは(F)のような更なる作業も含むことができる。これらの作業のどの一つも、一つ、もしくはそれ以上の工程からなっていてよく、またこれらの作業を、必須の工程で得られる粗生成物の仕上げに用いてもよい。この生成物をその後販売してもよいし、例えば一つ、もしくはそれ以上の工程で更に転化させて、有用な遷移金属漂白触媒を作る(G)のに用いてもよい。本方法は、(A)、(B)、(C)、及び(用いたならば)(D)の内の一つ、もしくはそれ以上の工程からの溶剤の再循環を含んでいるのが望ましい。

図2も、本発明の好ましい態様についてのプロセスの概要である。この方法では、工程(A)でのビスアミナルを、比較的安価な非環状アミンから生成させる。工程(B)では、ビスアミナルを特定のジ四級誘導体に転化させる。工程(C)で、これを還元する。工程(D)で、還元剤と溶剤を、一つ、もしくはそれ以上の分離作業により分離する。一般的には任意の工程であるが、工程Dの後に多少還元剤が残っている場合に実施するのが好ましい工程(E)において、残存している水素化物を除去する。工程(F)では、洗剤における有用な漂白触媒である遷移金属錯体を形成するのに適した交差架橋大環状分子である生成物を単離する。必要に応じて、最終生成物についての一つ、もしくはそれ以上の精製工程を含む工程(G)で、交差架橋大環状分子の遷移金属錯体を形成させる。(A)~(G)は、図に示した順に行う。

発明の要旨

一つの態様において、本発明は、シクラム、もしくは特定の非環状テトラアミンを誘導体化させる一連の工程、好ましくは順々に行われる三つの工程を含んでなる、交差架橋大多環状分子、好ましくは架橋テトラアザ大環状分子、を作る為の方法であって、該一連の工程を、該工程のそれぞれに共通する、実質的に一つの溶剤系を用いて実施する方法に関するものである。好ましくは、該溶剤系はアルコール溶剤系である。溶剤系は、メタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、もしくはそれらの混合物のようなC₁~C₄アルコールを約60~100%含んでいるのがより好ましく、エタノールと2-プロパノールが好ましい。より一般的には、また好ましい態様においては、低級アルコールと、例えば約0.1~約70%の水、より典型的には約1~約40%の水、との混合物も有用で、しかも経済的なことがある。非常に好ましい態様においては、該溶剤系は実質的にはエタノール、もしくはエタノールと水の混合物である。この溶剤系は、アセトニトリルを全く含んでいないのが好ましい。その為、本発明により、交差架橋大環状分子を作る為の「ワンポット法」が確実なものとなる。一般的に「ワンポット法」は、非常に有利である。それらにより、製造工程及び装置への投資を減らすことができる。このような長所は、簡単で経済的で、しかも環境適合性の改良された本方法により、確実なものとなる。

本発明は更に、四級化剤を用いて中間体を四級化させる工程を含む、シクラム、もしくは特定の非環状テトラアミンを誘導体化させる一連の工程を含んでなる、交差架橋大多環状分子を作る為の方法であって、該工程を最少量の該四級化剤を用いて実施する方法に関するものである。

本発明は更に、(i)適切な非環状テトラアミンをグリオキザールと反応させて三環の大多環状分子を生成させ、(ii)この三環化合物を、ジハロアルカン、好ましくは、またより一般的には、ジクロロアルカン、ジブromoアルカン、ジヨードアルカン、ジトシルアルカン、及びそれらの混合物からなる群から選ばれる化合物、より好ましくは、ジブromoアルカンもしくは、ジトシルアルカン、と反応させてビスアミナルに転化させることにより、ビスアミナルを生成させる別の第一の工程を含んでなる、交差架橋大多環状分子を作る為の方法に関するものである。

本発明は、約15倍未満の該四級化剤を用いて実施する第二の工程を有するのが好ましい。典型的には、約5~約10倍のレベルの該四級化剤を実際に用いることができる。本発明において「試薬」とは、工程Aのグリオキザール、工程Bの四級化剤、もしくは工程C

10

20

30

40

50

の還元剤のような、大環状分子と化学的に反応する物質である。本明細書では、試薬の比率は、特に断りのない限りモルをベースとして示す。その為、大環状分子の量に対する試薬の量についての「3倍」という語は、試薬の量が、機能性化させるのに用いられている大環状分子のモル数の3倍であることを意味する。適切な四級化剤は沃化メチルであるが、本方法には、以下に更に説明する、より環境的に魅力のある代替四級化剤を提供する、更なる改良が含まれている。

他の態様においては、本発明は、ジ四級化中間体を還元する工程を含む、シクラム、もしくは特定の非環状テトラアミンを誘導体化する一連の工程を含んでなる、交差架橋大環状分子を作る為の方法であって、該工程を最少量の還元剤を用いて実施する方法を含むものである。該工程を、約15倍未満の量の該還元剤を用いて実施するのが好ましい。より

10

典型的には、還元剤はモルベースで、大環状分子の量の約2.5~約10倍である。一般的に、触媒作用のある、また触媒作用のない、あらゆる適切な還元剤を用いることができる。例えば、局部的に高濃度の還元性種をもたらす接触水素化用の物質の入っている管状反応器を用いることができる。或いは、特にワンポット法に好ましい本発明における還元剤群は、触媒作用のない還元剤である。例えばZn/HClは、水の中で用いることができるという利点をもつ良く知られている還元剤であり、本発明で用いることができる。触媒作用のない好ましい還元剤は、水素化物化合物である。より好ましいのは、湿っている(水を含んでいる)系で用いることのできる水素化物化合物である。好ましい水素化物化合物は、ホウ水素化物とボランである。適切なホウ水素化物は、ホウ水素化ナトリウム、及びホウ水素化カリウムから選ばれるものである。それ程好ましくはないが、ホウ水素化リチウムを用いることができる。本発明において、メタノールもしくはエタノール中でホウ水素化物を用いる場合、無駄な分解や、水素化物からの水素の放出を制限する為に、少量のアルカリを用いてpHを調節してもよい。2-プロパノール、及びt-ブタノールは、無駄な水素の発生が、例えばメタノールやエタノールよりも少ないという長所をもつことが知られている。

20

本発明はまた、ナトリウムイオンが実質的に存在していない方法を包含するものである。本発明における物質に関連して、「実質的に存在していない」もしくは「実質的に含まない」という語は、その物質が、付随的な量は構わないが、故意には添加されていないことを意味する。驚くべきことに、ナトリウムイオンは使用可能ではあるが、この方法に幾らか悪影響を及ぼす。その為、ナトリウムイオンは、付随的な量以外は、特定の好ましい態

30

様から排除される。更なる態様においては、本発明は、順々に実施される上記の各工程を有する方法に関するものであるが、発明全体はそのように限定されるものではない。上記のように、それらの工程を「ワンポット」で実施して、長所を最大限に生かすことができる。勿論、様々な工程を複数の製造現場で行う場合や、第三の工程で特殊な水素化反応器を使用したいといったその他の理由がある場合には、従業者は、長所を最大限に生かそうとしなくてもよい。その場合でも、従業者は、どの一つの製造現場もしくは施設においても、いずれか一つ、もしくは二つの個々の工程を改良することができる。

好ましい態様において、本発明は更に、中間体を真空蒸留する工程なしに実施する上記の方法、及び低温で、特に該四級化工程と該還元工程をほぼ周囲温度~約50、より好ましくは約50 未満の低温で行う方法に関するものである。

40

好ましい態様においては、反応体の全濃度を、反応体と溶剤の合計重量の約7%以上として、全ての工程を実施する。反応体の全濃度が、反応体と溶剤の合計の約15%を超えているのが好ましい。これにより、より小さい、よりコストのかからない製造プラントを用いることができ、またより少ない、より安全な量の可燃性物質を用いることができる。

既に明らかなように、本発明は、交差架橋シクラム誘導体により非限定的に説明したように、交差架橋大環状分子の製造に関して数多くの利点を確実にもたらすものである。実際、本発明の利点は、発明の背景で概要を述べた有用な目的の為に交差架橋大環状分子を工業的に製造する可能性に対して、実質的な効果をもたらすものである。

最後に、本発明は、交差架橋大環状配位子をもつMn錯体を作る為の方法に関するもので

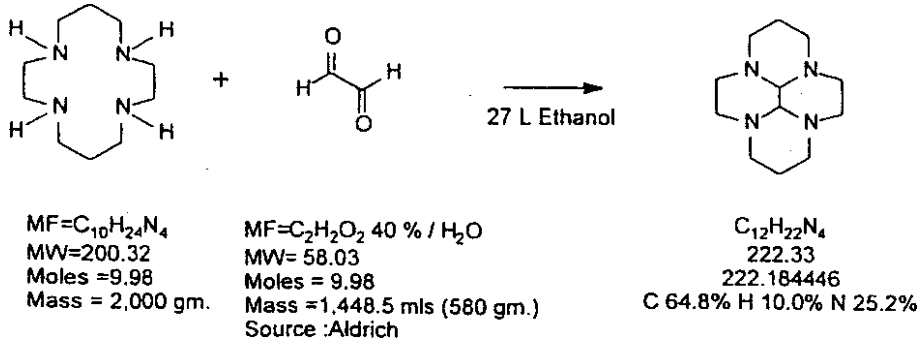
50

ある。該方法は、該錯体を、好ましくは厳密に酸素とヒドロキシルのない（理想的には完全に無水の）条件下で、 $MnCl_2$ と交差架橋大多環状分子とを反応させて作ることを含んでなるものである。

全ての比率、割合、及びパーセンテージは、特に断りのない限り重量によるものである。例外は収率である。収率は、所与の式に従う完全な化学反応に期待される量に対して得られるパーセンテージで示されるものである。勿論、収率%は、指定の反応が与えられれば、重量ベースでも、モルベースでも計算することができる。

発明の詳細な説明

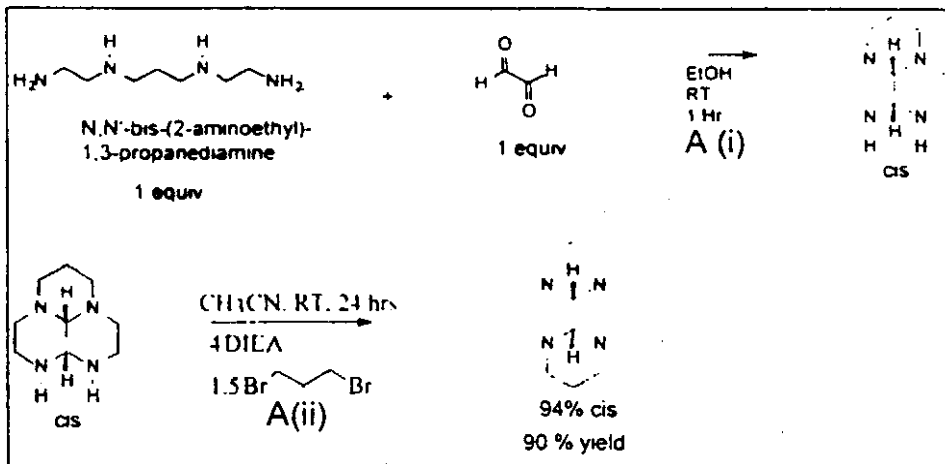
好ましい態様において、本発明は、図1に示すような三つの必須の工程(A)、(B)、及び(C)と、必要に応じてその後に付加的な工程をもつプロセス、もしくは方法を含むものである。このような一つの態様において、工程(A)は、以下のように非限定的に説明されるものである。



[Ethanol はエタノールであり、MF は分子式であり、MW は分子量であり、Moles はモルであり、Mass は質量であり、Source : Aldrich は入手源アルドリッチである。(以下同様とする。)]

収率が約85~100%であって、典型的にはほぼ定量的(100%)である上記の工程は、エタノールを溶剤として、また7%の反応体濃度を用いて行うことができる。試薬であるグリオキザールは、純粋なもの、もしくは希釈されていないものを、又は溶液例えば水溶液として用いることができる。より一般的には、この工程では、もし水が存在しているのなら水を含む全溶剤の合計重量に対する反応体の濃度は、約7~約20%、もしくはそれ以上である。その為、シクラムを、エタノール中に入れて7%のスラリーとする。このスラリーを、機械的に動かされる櫛形攪拌機のような、いずれかの便利な攪拌手段を用いて攪拌する。上記の共反応体であるグリオキザールを、好ましくは温度を約35以下に保ちつつ滴下する。より一般的には、この温度は、約10~約40の範囲にあってよい。典型的には1時間以内に、より一般的には約10分~約3時間の間に付加反応が終了した後に、例えばC-13 NMRのようないずれかの適切な手段により、この付加反応が定量的であることを確認する。工程(A)、及び本発明におけるその他の全ての工程は、通常、大気圧、もしくは所望ならば過度の圧力で実施することができる。本発明における「過度の圧力」という語は、大気圧よりも高い圧力を意味する。本発明の好ましい態様は大気圧で実施する工程を含むものであるが、例えば揮発性の溶剤もしくは試薬を、それらの通常の沸点以上で含める為に、どの工程も、過度の圧力で実施することができる。シス-四環状分子(工程(A)の生成物)は単離されない。むしろ、それを反応溶剤中に残して、工程(B)に進む。

もう一つの好ましい態様においては、このシス-四環状分子を、以下のスキームを用いて調製する。



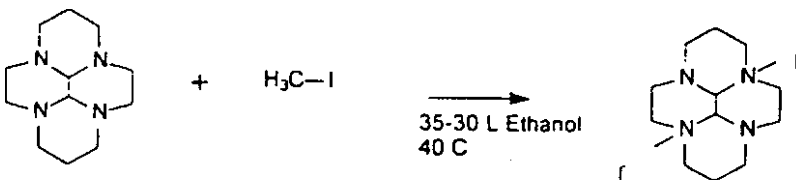
10

[1 e q u i v は 1 当 量 を、 R T は 室 温 を、 1 H r は 1 時 間 を、 c i s は シ ス を、 y i e l d は 収 率 を 意 味 す る (以 下 同 様 で あ る) 。]

この代替手順を、上に示すように工程 A (i) と工程 A (i i) とからなる代替工程 (A) と呼ぶ。より詳しくは、適切なテトラアミンである N , N - ビス - (2 - アミノエチル) - 1 , 3 - プロパンジアミンを、典型的には約 1 ~ 1 0 モル当量、好ましくは約 0 . 8 ~ 約 1 . 5 モル当量、非常に適切には 1 モル当量のグリオキサールと、溶剤 (エタノールが好ましい) 中で、約 0 ~ 1 0 0 、より好ましくは 0 ~ 2 5 の温度で、約 1 分 ~ 約 7 日間、好ましくは約 1 5 分 ~ 約 2 時間反応させる。中間生成物である、上で構造を示した三環状分子は、蒸留により単離してもよいし、反応器を変えずに更に反応させてシス - 三環状分子を生成させてもよい。この三環状分子のシス - 三環状分子への転化は、1 , 3 - ジハロプロパン、典型的には 1 , 3 - ジブromoプロパンを用いて適切に行うことができる。或いは、1 , 3 - プロパンジオールのジトシレートを用いて適切に行うことができる。適切な溶剤はエタノール (ワンポットには理想的である)、もしくはアセトニトリルである。反応が続くにつれて三環状アミン反応体がプロトン化するのを防ぐ為に、塩基を用いる。適切な塩基はいろいろあるが、それらには炭酸カリウム、もしくはジイソプロピルエチルアミンのような耐アルキル化性のある有機塩基 (ケーニッヒ塩基) を含めることができる。塩基の量は、典型的には 1 ~ 1 0 当量、好ましくは約 2 ~ 約 6 当量である。反応温度は約 0 ~ 1 0 0 、より好ましくは 0 ~ 3 0 であり、反応時間は約 1 5 分 ~ 約 7 日間、好ましくは約 3 0 分 ~ 約 2 時間である。用いる塩基により、仕上げが異なることがある。例えば炭酸カリウムを用いる場合には、反応混合物を濾過して固体の塩基を除去し、濾液を蒸発させてシス - 四環状分子を固体として生成させる。有機塩基を用いる場合には、溶剤を蒸発させて、蒸発残留物を蒸留する。工程 (B) は、以下のように非限定的に説明されるものである。

20

30



40

MF=C₁₂H₂₂N₄
 MW=222.33
 Moles = 9.98
 Mass = 2.215 gm

MF=CH₃I
 MW= 141.93
 Moles = 59.88
 Mass = 8500 gm
 Source Aldrich

C₁₄H₂₆I₂N₄
 506.21
 506.040351
 C 33.2% H 5.6% I 50.1% N 11.1%

シス四環状分子 (工程 (A) のいずれかの変法の生成物) を作った後、この物質を、反応スキームにおいてハロゲン化アルキル (C H ₃ I) を用いて非限定的に説明したように、四級化させる。このような工程の収率は、約 8 0 % 以上である。典型的には、8 0 % の収率を得ることができる。より一般的には、この工程では、もし水が存在しているのであれば水を含む全溶剤の合計重量に対する反応体の濃度は、約 7 ~ 約 2 0 %、もしくはそれ以上である。好ましい態様においては、約 2 . 0 1 ~ 約 1 4 当量、好ましくは約 2 . 5 ~ 約

50

8当量、例えば7当量の沃化メチルを反応溶液に添加し、機械的に動かされる攪拌器（無火花モーター）のようないずれかの都合の良い手段により反応混合物を攪拌する。より一般的には、いずれか一種、もしくはそれ以上のハロゲン化アルキル、例えば沃化メチルと1-ヨードプロパンの混合物、を用いることができる。以下の作業例から分かるように、第二のハロゲン化アルキルを沃化メチルの他に導入することにより、本方法の代替生成物である付加的な大環状化合物に到達可能なように、工程（B）が一部変更される。温度は、約10～約38、より好ましくは約15～約30の通常の範囲に保たれる。これらの反応温度の下限においては、モノ四級化中間体（反応順序中には示されていない）が、より多く析出する傾向がある。これらの反応温度の上限においては、トリ四級化誘導体（これも、反応順序中には示されていない）のような、望ましくない副生物が生成する傾向がより強い。副生物が生成する傾向からみると、モノ四級化中間体が析出するのが望ましいが、反応速度を最大にする為に、粒度を小さく保ち、中間体であるモノ四級体の表面積をできるだけ大きくする方策を取る。激しい攪拌、溶剤系の若干の調節、もしくは適合性のある添加物、例えば不活性な水溶性の非ナトリウム塩、が役立つことがある。工程（B）での反応時間の事例は、約0.5～約72時間である。反応を促進する為に何らかの特別な対策を取っていない場合には、典型的な反応時間は約24～約72時間であり、例えば48時間である。上記のモノ四級化中間体は、通常、沃化メチルを添加してから約1時間後に溶液から分離し始める。この反応は、例えばC-13 NMRによりモニターするのが望ましいことがある。ジ四級体を生成させる反応が終了した後、所望ならば、エタノールを吸い出しても良い（これは、特に本方法をワンポットで行うのに都合が良い）。この間、及び再循環が可能な他の全ての工程で、溶剤を再循環させるのが望ましい。再循環は、いずれかの便利な手段で、例えば通常の蒸留装置を用いて行うことができる。工程（B）の固体生成物をエタノールで、典型的には数回洗浄することにより、過剰の沃化メチルを除去することができる。工程（B）は、大気圧下で行うことができる。しかしながら、四級化剤が低沸点である場合には、いずれかの適切な過度の圧力も非常に望ましいことがある。

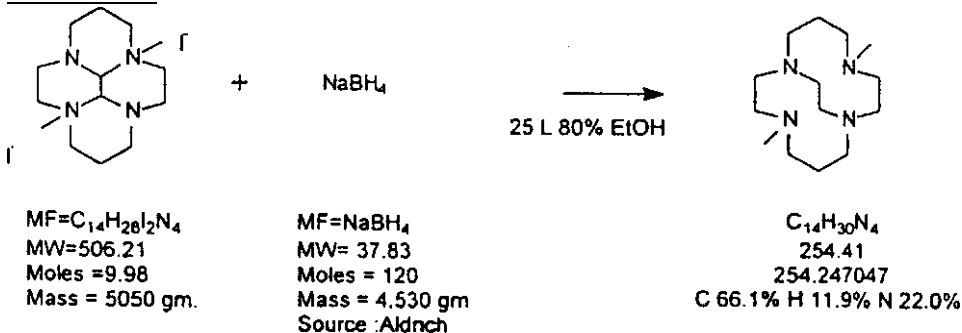
10

20

クロロメタンのような他のハロゲン化アルキル、もしくはより一般的には、硫酸ジメチルやメチルトシラートのような他の四級化剤を、上記の工程において、代わりに用いることができる。上記のように、モノ四級体を可溶化させると反応時間が速くなるが、例えば硫酸ジメチル/水/エタノールを用いて反応時間を速くすると、望ましくないトリ四級体が生成する傾向が増すことがある。

30

上記のように、この工程の所望の生成物である、図に示したジ四級化合物は、初めに形成された、実際には不溶性のモノ四級体から誘導されるものである。比較して言えば、ジ四級化合物はモノ四級化合物より、もっと不溶性であることに注目されたい。反応を促進する為には、モノ四級体を可溶化させるのが望ましいと考えたかもしれないが、ジ四級体の望ましくない可溶化をもたらすことのあるモノ四級化中間体の過度の可溶化は、本方法の好ましい態様では回避されるので、望ましくないトリ四級化副生物の生成が制限される。工程（C）は、以下のように非限定的に説明されるものである。



40

工程（C）は、収率が典型的には80%以上の還元工程である。工程（B）のジ四級化反応から得られる固体を水に溶かし、エタノールを添加して80%のエタノール溶液を作る。ジ四級体の最終的な濃度は、溶剤（例えば、重量比が81：19であるエタノール：水

50

)の合計重量の20%である。より一般的には、C1~C4の低級アルコールを工程(A)、(B)、及び(C)の全ての工程で用いることができ、また工程(C)では、好ましい溶剤系は、低級アルコール約50~約95%と水(残部)からなるものである。いずれかの都合の良い手段を用いて攪拌しながら、過剰の、好ましくは約3~約10当量、例えば6当量のホウ水素化ナトリウムをゆっくり添加する。固体の取り扱いを避け、添加を上手くコントロールしたいのであれば、便利の良いように、ホウ水素化物を、例えば溶剤の一部でスラリー化して、スラリーとして添加してもよい。ホウ水素化物を添加すると、反応は非常に発熱性となる。必要ならば氷浴のような冷却手段を用いて、温度を約0~約80度、より好ましくは約20~約50に保つ。ホウ水素化物を全て添加したら、反応混合物を、通常約1.5~72時間、典型的にはエタノールが還流する迄攪拌する。比較的

10

低い温度で反応時間を長くするのが、この工程(C)においては最も安全であり、また安全性は、窒素のような不活性ガスを通過させて、水素を、特に反応器のヘッドスペースからフラッシュアウトさせることにより、更に高めることができる。本発明において適切な還元剤にはホウ水素化物が含まれるが、好ましくはナトリウム塩の形でないものである。反応は、必要に応じて、イオンスプレイ質量分析によりモニターする。

これで、基本的なプロセスが終了する。上記の全てが、エタノール、もしくはそれと同等の低級アルコールを(好ましくは幾らかの水と共に)溶剤として用いて実施されたことが分かるであろう。この粗生成物は、以下に説明する更なる処理に用いる為の中間体として有用である。

20

工程(D)~(G)

図1から分かるように、また図2で更に説明されているように、一連の代替工程のいずれか、もしくは工程の組み合わせを、工程(C)の後に続けてもよい。例えば、工程(C)の反応が終了したら、図1で(E)として記載されている工程を用いることができる。このような工程では、37%のHClを用いてpHを1~2に調節し(酸をゆっくり添加することが必要とされる、反応は非常に発熱的である)、減圧下で反応溶液を濃縮して濃いスラリーにする。この濃いスラリーを、その後、例えば8MのKOHで塩基性(pH>14)にする。所望ならば、生成物をトルエンで抽出して、蒸留によるような更なる精製に付してもよい。しかしながら、本発明の好ましい態様には、真空蒸留を必要条件としてもたないものが含まれる。

30

図1中の(D)である仕上げの為の代替処理には、工程(C)の粗生成物を蒸発乾固させることが、単に含まれる。その後、エタノールで抽出することにより、有機生成物を残留塩から分離する。もう一つの代替仕上げ工程(F)は、粗反応混合物から得られる所望の生成物の直接蒸留と説明されるものである。その後、この生成物を、効果的な漂白触媒である有用な遷移金属錯体、特にジクロロ-Mn(II)錯体に、好ましくはMnCl₂との反応で本発明の方法により転化させるのに用いることができる。

より詳しくは、図2を参照すると分かるように、好ましい仕上げの順序は、工程(D)(i)例えば単純な濾過による還元剤の除去、工程(D)(ii)例えば蒸発による溶剤の除去、工程(E)例えば前述のような酸による処理の後に塩基での処理を行うことによる、残留水素化物の除去、及び工程(F)例えば蒸留による所望の交差架橋大環状分子の分離を含んでなるものである。工程(F)の生成物をその次の工程(G)に用いて、遷移金属錯体、例えばマンガンの錯体を形成させる。

40

本方法の好ましい生成物(工程(C)の生成物)は、5,12-ジメチル-1,5,8,12-テトラアザ-ピシクロ[6.6.2]ヘキサデカンである。この生成物は、シクラムを親大環状分子として用いた場合に得られる。しかしながら、本発明の方法は、この特定の物質に限定されると考えるべきではない。様々な交差架橋大環状分子のどの一つの製造も、等しく行うことができるからである。例えば、工程(A)で用いた親大環状分子に共有結合している、アルキル成分やアルカール成分のような、どのような一種、もしくはそれ以上の置換成分が存在していてもよい。更に、工程(B)においてハロゲン化メチルを別のハロゲン化アルキルと共に添加するという変法を用いることで、本方法により、他の大環状分子を作ることができる。従って、例えば、工程(B)で1-ヨードブタンと

50

沃化メチルの混合物を用いることで（非常に好ましくは、初めに1当量のヨードブタンの反応を、次に1当量の沃化メチルの反応を連続的に行うことにより）、本方法により5-n-ブチル-12-メチル-1,5,8,12-テトラアザ-ピシクロ[6.6.2]ヘキサデカンを作ることができる。同様に、工程(B)で沃化メチルだけを用いる代わりに、沃化メチルと臭化ベンジルを添加するという変法を単に用いることにより、交差架橋大環状分子である5-ベンジル-12-メチル-1,5,8,12-テトラアザ-ピシクロ[6.6.2]ヘキサデカンを作るのに本方法を用いることができる。このように、これらの交差架橋大環状分子は全て、本発明の望ましい特徴、例えばジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリルの使用からの独立、及び特に工程(A)でのそれらの改良された収率（これらは全て経済的に非常に有利である）を用いて製造することができる。

10

本発明の好ましい態様においては、大環状配位子を、ピリジンのような有機配位子を含んでいない無機塩としたマンガンを直接反応させて、有用な遷移金属錯体を形成する。塩化マンガンの源には、分析用、及び工業銘柄のものを含めることができ、また完全に無水であってもよいし、一部分だけが無水であってもよい。塩化マンガンは、ケメタルズ・コーポレーション、スペクトラム・バルク・ケミカルズ・コーポレーション、アメリカン・インターナショナル・ケミカル・インコーポレイテッド、パーカー・インダストリーズ・インコーポレイテッド、及びミネラル・リサーチ・アンド・ディベロプメント・コーポレーションにより市販されている。Kirk-Othmer's Encyclopediaに記載されているように、塩化マンガンは、炭酸塩、もしくは酸化物を塩酸に溶かすことにより調製できる。重金属汚染物質は、pHを上昇させる炭酸マンガンを添加して沈殿させることにより、除去することができる。濾過の後、溶液を濃縮することができ、冷却して $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ の結晶を集める。無水の生成物が所望ならば、最終温度を220にして回転乾燥機で脱水する必要がある。無水塩化マンガンは、金属マンガンを、炭酸マンガンを、もしくは酸化マンガンを乾燥させた塩酸との反応によっても作ることができる。塩化マンガンは、ケメタルズ・コーポレーションにより、酸化マンガンを(II)を塩酸で溶かす方法を用いて製造されている。初期反応終了後に炭酸マンガンを添加して、重金属不純物を沈殿させる。不純物を濾過した後、溶液を濃縮し冷却して、塩化マンガンを単離する。回転乾燥機中で200以上に徐々に加熱すると、無水塩化マンガンを生成する。最高の品質の $MnCl_2 \cdot xH_2O$ を得る為には、出発物質は金属マンガンを、もしくは高純度の MnO である。無水の $MnCl_2$ を直接作る為には、金属マンガンを、もしくはマンガンを700~1000の温度で塩素化させる。生成物中に予め存在しているあらゆる三塩化鉄を、昇華により除去する。塩化マンガンについての更なる詳細は、Kirk Othmer's Encyclopedia of Chemical Technology、第四版、Wiley、1991年の991頁とその次の頁の「Manganese Compounds」を参照のこと。工程(A)から工程(G)(図1を参照のこと)の全ての道筋を、有機配位子をもつマンガンの中間錯体を作る必要なしに進めることができるというのは、本発明の利点である。また、高純度の塩化マンガンを、特に完全に無水であるものが本発明では非常に良く作用するが、完全には無水ではなく、実質的により低い価格で入手可能な98%+等級や99%等級のような等級を用いることができるのが、更なる利点である。一方、最も厳しい純度に対しては、純粋な金属から無水の経路で作られた塩化マンガンを

20

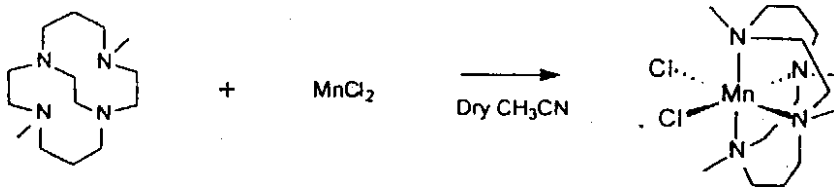
30

40

用いることが望ましいことがあり、またそれは、本発明に同様に含まれるものである。本発明における大環状配位子(工程(C)の生成物)は、いずれかの都合のよい方法で塩化マンガンを反応させることができる。例10と例11のそれぞれの(b)方法(II)を参照のこと。本発明の工程(G)についての、本方法のこのような非限定的な実例のあらゆる変法が、本発明に含まれる。例えば、アルゴンもしくは窒素処理、及びガス抜き処理は、最良の結果を得るのに有益なことがあるが、特に大きなスケールでの工業的な作業において省くことができる。同様に、ロータリーエバポレーションやその他の実験室スケールの処理は、工業的なスケールの装置に、容易にスケールアップすることができる。あらゆる都合のよい有機溶剤、例えばアセトニトリル、を用いることができるが、その他の溶剤も用いることができる。典型的には、工程(G)での大環状配位子の遷移金属錯体への転化は、周囲温度近くから約100、好ましくは約40~約80度の温度、で行う

50

ことができる。また、溶剤系には水を故意には添加しない。圧力は典型的には大気圧であるが、所望ならば、例えば揮発性の溶剤を含ませる助けとする為に、それより高い圧力も用いることができる。



[Dry CH₃CNは乾燥CH₃CNである(以下同様)。]

本発明を、以下の例により、更に非限定的に説明する。

例 1

上に詳しく述べた工程(A) + 工程(B) + 工程(C)により説明される本発明の方法を、以下のパラメータを用いて実施する。

工程Aの試薬：親大環状分子、分子量506.21、10モル

工程Bの試薬：工程Aの生成物、及び沃化メチル

工程Cの試薬：工程Bの生成物、及びホウ水素化ナトリウム

全工程を、機械的攪拌機と、気体の出入り用の手段を取り付けた単一の反応器中で行う。水素のパーシは、窒素、もしくはアルゴンを用いて行う。

	圧力 (気圧)	温度 (°C)	時間 (時間)	試薬 (大環状分子 とのモル比)	全試薬 濃度 (%)	溶剤 イタノール/水
工程(A)	1	30	1	1:1	7	イタノール/水 (体積比 97:3)*
工程(B)	1	38	48	6:1	7	(工程Aの溶剤)
工程(C)	1	40	24	6:1	20%	イタノール/水 (体積比 80:20)*
代替工程(C)	1	78	2	4:1	20%	イタノール/水 (体積比 80:20)*

*既知密度を使用。物質の取り扱いに便利なように規定されたこれらの体積比は、本明細書の他の場所に記載されている好ましい重量比に従って、容易に重量比に転換することができる。

例 2

沃化メチルを同じモル数の硫酸ジメチルに代える以外は、例1の方法を繰り返す。

例 3

ホウ水素化ナトリウムを等モル量のホウ水素化カリウムに代える以外は、例1の方法を繰り返す。

例 4

工程(A)、及び工程(B)において溶剤系をエタノールのみにする以外は、例1の方法を繰り返す。

例 5

溶剤系を実質的に水にする以外は、例1の方法を繰り返す。

例 6

工程(A)と工程(B)を当初の反応器中で行い、工程(C)を第二の反応器中で行う以外は、例1の方法を繰り返す。その為、第一の反応器は、水素の放出処理を行う必要がない。

例7

工程(A)、工程(B)、及び工程(C)において、大環状分子に対する試薬の比をそれぞれ1.1倍、3倍、及び3倍にする以外は、例1の方法を繰り返す(例1の表中に示されている表現では、第5欄の数は1.1:1、3:1、及び3:1である)。もう一つの変法においては、例1の沃化メチルを沃化メチルと1-ヨードブタンの混合物に代え、それにより、様々な種類の交差架橋大環状分子を作るのに本方法を用いることができることを実証する。

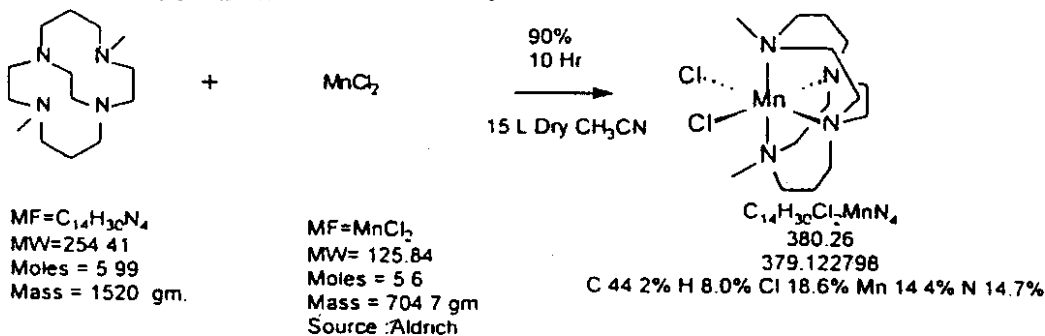
10

例8

例1の生成物の精製。(従来法)。例1で得られた水性相の粗生成物を、5分割したトルエンで抽出する。この抽出物を合わせて、蒸発させる。生成物を、0.1 mmHg下、100で真空蒸留する。

例9

この例は、例1の生成物を精製した後に、本発明の方法により、有用な漂白触媒に転化させることを更に説明するものである。



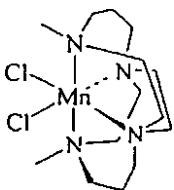
20

本発明による試薬は無水の形のものである。通常の前製(例えば蒸留)を行った後の例1の生成物を、アセトニトリルの10%溶液に入れてスラリーとし、アルゴンを用いてガス抜きする。その後、無水のMnCl₂(より経済的には、98%、もしくは99%の等級のもの)を添加し、アルゴン気流下で還流させて4時間反応させる。反応は、色によって定性的にモニターすることができる。薄い青色は、反応が正常に進んでいることの実際的な目安である。空気が少しでも進入すると、薄黒くなることもある。その後、この反応混合物を熱いうちにガラス製のマイクロファイバーフィルターに通して、また所望ならば、もう一度0.2ミクロンのフィルターに通して濾過する。その後、濾液を減圧下で濃縮乾燥させ、その固体を、2倍の体積のトルエンに懸濁させて、5回洗浄してから、濾過して乾燥させる。

30

例10 - - [Mn(Bシクラム)Cl₂]の合成

この例も、例1の生成物を精製した後の、有用な漂白触媒への転化を更に説明するものである。



40

(a) 方法I

「Bシクラム(Bcyclam)」(5,12-ジメチル-1,5,8,12-テトラアザ-ピシクロ[6.6.2]ヘキサデカン)は、本発明の方法の生成物である。Bシクラム(1.00g、3.93ミリモル)を、乾燥CH₃CN(35ml、CaH₂から蒸留したもの)に溶かす。その後、この溶液を、CH₃CNが沸騰し始める迄、15mmで減圧排気する。その後、Arを用いてフラスコを大気圧にする。このガス抜き処理を4回繰り返す。

50

返す。H.T.Witteveen et al., J. Inorg. Nucl. Chem., (1974) 36, 1535の文献の方法に従って合成された $Mn(\text{ピリジン})_2Cl_2$ (1.12 g, 3.93ミリモル) を、Ar下で添加する。不透明な反応溶液が、ゆっくりと黒っぽくなり始める。室温で一晩攪拌すると、微粒子が懸濁し、反応溶液が暗褐色になる。この反応溶液を、0.2 μ のフィルターで濾過する。濾液は淡い黄褐色である。この濾液を、ロートエバポレーターを用いて蒸発乾固させる。0.05 mm下、室温で一晩乾燥させた後、黄みがかった白色の固体を1.35 g集める。収率は90%である。元素分析：[$Mn(\text{Bシクラム})Cl_2$]、 $MnC_{14}H_{30}N_4Cl_2$ 、分子量 = 380.26としての理論値：Mn 14.45%；C 44.22%；H 7.95%。測定値：Mn 14.98%；C 44.48%；H 7.86%。イオンスプレイ質量分光分析により、354 muに[$Mn(\text{Bシクラム})(\text{ホルメート})$]⁺に対応する大きなピークが一つあることが分かる。

10

(b) 方法II (本発明の方法)

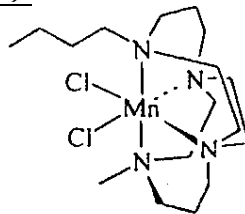
本方法の生成物であるBシクラム(25.00 g, 0.0984モル)を新たに蒸留したものを、乾燥 CH_3CN (900 ml, CaH_2 から蒸留したもの)に溶かす。その後、この溶液を、 CH_3CN が沸騰し始める迄、15 mmで減圧排気する。その後、Arを用いてフラスコを大気圧にする。このガス抜き処理を4回繰り返す。 $MnCl_2$ (11.25 g, 0.0894モル) を、Ar下で添加する。不透明な反応溶液が、直ぐに薄黒くなる。還流下で4時間攪拌すると、微粒子が懸濁し、反応溶液が暗褐色になる。この反応溶液を、所望ならば、乾燥条件下で0.2 μ のフィルターに通して濾過する。濾液は淡い黄褐色である。この濾液を、ロートエバポレーターを用いて蒸発乾固させる。得られる淡い黄褐色の固体を0.05 mm下、室温で一晩乾燥させる。この固体を、トルエン(100 ml)中に懸濁させて、還流するまで加熱する。トルエンをデカンテーションにより除去する。この手順を、トルエンを別に100 ml用いて繰り返す。ロートエバポレーターを用いて、残りのトルエンを除去する。0.05 mm下、室温で一晩乾燥させた後、薄い青色の固体生成物を31.75 g集める。収率93.5%。元素分析：[$Mn(\text{Bシクラム})Cl_2$]、 $MnC_{14}H_{30}N_4Cl_2$ 、分子量 = 380.26としての理論値：Mn 14.45%；C 44.22%；H 7.95%；N 14.73%；Cl 18.65%。測定値：Mn 14.69%；C 44.69%；H 7.99%；N 14.78%；Cl 18.90% (カルフィッシャー水0.68%)。イオンスプレイ質量分光分析により、354 muに[$Mn(\text{Bシクラム})(\text{ホルメート})$]⁺に対応する大きなピークが一つあることが分かる。

20

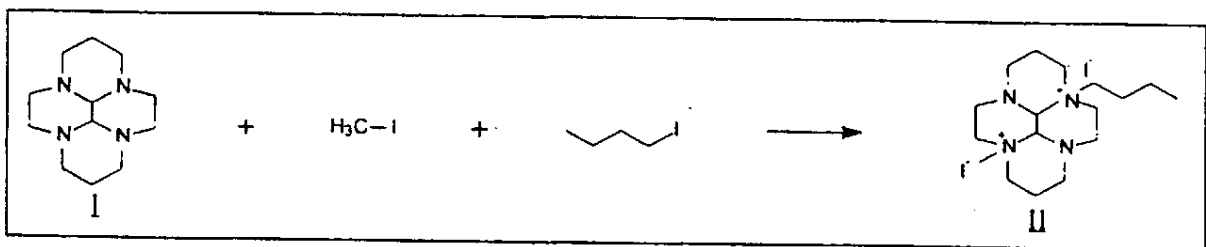
30

例11 [$Mn(C_4\text{-Bシクラム})Cl_2$] の合成

($C_4\text{-Bシクラム} = 5\text{-}n\text{-}$ ブチル-12-メチル-1,5,8,12-テトラアザ-ピシクロ[6.6.2]ヘキサデカン)



(a) $C_4\text{-Bシクラム}$ の合成



40

以下の合成方法は従来からのものであり、比較の為に含めるものである。しかしながら、生成物(III) (以下を参照のこと)は、付加的なハロゲン化アルキルである1-ヨウ

50

ドブタンを本発明の工程 (B) に単に添加することで、これ迄に述べた本発明の方法により製造可能な別の大環状分子である。四環状付加物 (I) は、本方法の工程 (A) を用いて、もしくは、比較の目的で、H.Yamamoto and K.Maruoka, *J.Amer.Chem.Soc.*, (1981) 103, 4194の文献の方法により作ることができる。I (3 . 0 0 g、13 . 5 ミリモル) を、乾燥 CH_3CN (50 ml、 CaH_2 から蒸留したもの) に溶かす。Ar 下で溶液を攪拌しながら、1 - ヨードブタン (24 . 84 g、135 ミリモル) を添加する。この溶液を、室温で5日間攪拌する。4 - ヨードブタン (12 . 42 g、67 . 5 ミリモル) を添加し、溶液を室温で更に5日間攪拌する。これらの条件下では、 ^{13}C - NMR により示されるように、I は1 - ヨードブタンによって完全にモノアルキル化される。沃化メチル (26 . 5 g、187 ミリモル) を添加して、溶液を室温で更に5日間攪拌する。ワットマンの No . 4 の濾紙と真空濾過を用いて、反応混合物を濾過する。白色の固体 II を集める (6 . 05 g、82 %)。

^{13}C - NMR (CDCl_3) 16 . 3、21 . 3、21 . 6、22 . 5、25 . 8、49 . 2、49 . 4、50 . 1、51 . 4、52 . 6、53 . 9、54 . 1、62 . 3、63 . 5、67 . 9、79 . 1、79 . 2 ppm。エレクトロスプレー質量分析 ($\text{MH}^+ / 2$, 147)。

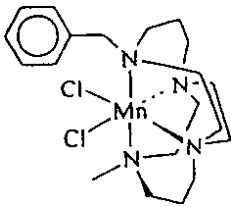
II (6 . 00 g、11 . 0 ミリモル) を、95%のエタノール (500 ml) に溶かす。ホウ水素化ナトリウム (11 . 0 g、290 ミリモル) を添加すると、反応混合物が乳白色に変わる。この反応混合物を、Ar 下で3日間攪拌する。塩酸 (100 ml、濃厚なもの) を、1時間かけて反応混合物にゆっくり滴下する。ロートエバポレーターを用いて、反応混合物を蒸発乾固させる。白色の残留物を水酸化ナトリウム (500 ml、1 . 00 N) に溶かす。この溶液をトルエン (2×150 ml) で抽出する。トルエン層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥させる。濾過により硫酸ナトリウムを除去した後、ロートエバポレーターを用いて、トルエンを蒸発乾固させる。得られるオイルを、高真空下 (0 . 05 mm)、室温で一晩乾燥させる。無色のオイルが 2 . 95 g 得られる、90%。このオイル (2 . 10 g) を、短路蒸留装置を用いて蒸留する (蒸留器先端温度は 0 . 05 mm で 115)。収量は 2 . 00 g である。 ^{13}C - NMR (CDCl_3) 14 . 0、20 . 6、27 . 2、27 . 7、30 . 5、32 . 5、51 . 2、51 . 4、54 . 1、54 . 7、55 . 1、55 . 8、56 . 1、56 . 5、57 . 9、58 . 0、59 . 9 ppm。質量分析 (MH^+ 、297)。

(b) (本発明の方法による) [$\text{Mn}(\text{C}_4\text{-Bシクラム})\text{Cl}_2$] の合成

$\text{C}_4\text{-Bシクラム}$ (2 . 00 g、6 . 76 ミリモル) を、乾燥 CH_3CN (75 ml、 CaH_2 から蒸留したもの) に入れてスラリーにする。その後、この溶液を、 CH_3CN が沸騰し始める迄、15 mm で減圧排気する。その後、Ar を用いてフラスコを大気圧にする。このガス抜き処理を4回繰り返す。 MnCl_2 (0 . 81 g、6 . 43 ミリモル) を、Ar 下で添加する。黄褐色の不透明な反応溶液が、直ぐに薄黒くなる。還流下で4時間攪拌すると、微粒子が懸濁し、反応溶液が暗褐色になる。この反応溶液を、乾燥条件下で、0 . 2 μ の膜フィルターに通して濾過する。濾液は淡い黄褐色である。この濾液を、ロートエバポレーターを用いて蒸発乾固させる。得られる白色の固体をトルエン (50 ml) 中に懸濁させ、還流するまで加熱する。トルエンをデカンテーションにより除去する。この手順を、トルエンを別に100 ml 用いて繰り返す。ロートエバポレーターを用いて、残りのトルエンを除去する。0 . 05 mm 下、室温で一晩乾燥させると、薄い青色の固体生成物 (III) が 2 . 4 g 得られる。収率は 88 % である。イオンスプレー質量分光分析により、396 mu に [$\text{Mn}(\text{C}_4\text{-Bシクラム})(\text{ホルメート})$]⁺ に対応する大きなピークが一つあることが分かる。

例 12 [$\text{Mn}(\text{Bz-Bシクラム})\text{Cl}_2$] の合成

(Bz-Bシクラム = 5 - ベンジル - 12 - メチル - 1 , 5 , 8 , 12 - テトラアザ - ビシクロ [6 . 6 . 2] ヘキサデカン)



(a) Bz - Bシクラムの合成

本方法の工程(B)で1-ヨードブタンの代わりに臭化ベンジルを用いる以外は、上記のC₄-Bシクラムの合成と同様に、この大環状分子を合成する。¹³C-NMR(CDC₃) 27.6、28.4、43.0、52.1、52.2、54.4、55.6、56.4、56.5、56.9、57.3、57.8、60.2、60.3、126.7、128.0、129.1、141.0 ppm。質量分析(MH⁺、331)。

10

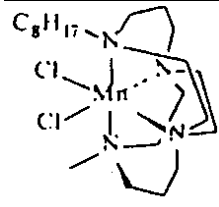
(b) [Mn(Bz-Bシクラム)Cl₂]の合成

C₄-Bシクラムの代わりにBz-Bシクラムを用いる以外は、上記の[Mn(C₄-Bシクラム)Cl₂]の合成と同様に、この錯体を作る。イオンスプレイ質量分光分析により、430 muに[Mn(Bz-Bシクラム)(ホルメート)]⁺に対応する大きなピークが一つあることが分かる。

例13 [Mn(C₈-Bシクラム)Cl₂]の合成

(C₈-Bシクラム = 5-n-オクチル-12-メチル-1,5,8,12-テトラアザ-ビスクロ[6.6.2]ヘキサデカン)

20



(a) C₈-Bシクラムの合成

1-ヨードブタンの代わりに1-ヨードオクタンを用いる以外は、上記のC₄-Bシクラムの合成と同様に、この配位子を合成する。

質量分析(MH⁺、353)。

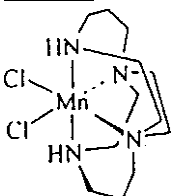
30

(b) [Mn(C₈-Bシクラム)Cl₂]の合成

C₄-Bシクラムの代わりにC₈-Bシクラムを用いる以外は、上記の[Mn(C₄-Bシクラム)Cl₂]の合成と同様に、この錯体を作る。イオンスプレイ質量分光分析により、452 muに[Mn(C₈-Bシクラム)(ホルメート)]⁺に対応する大きなピークが一つあることが分かる。

例14 [Mn(H₂-Bシクラム)Cl₂]の合成

(H₂-Bシクラム = 1,5,8,12-テトラアザ-ビスクロ[6.6.2]ヘキサデカン)



40

1-ヨードブタンと沃化メチルの代わりに臭化ベンジルを用いる以外は、上記のC₄-Bシクラムの合成と同様に、H₂-Bシクラムを合成する。接触水素化により、ベンジル基を除去する。得られる5,12-ジベンジル-1,5,8,12-テトラアザ-ビスクロ[6.6.2]ヘキサデカンと、木炭上に担持された10% Pdとを、85%の酢酸に溶かす。この溶液を水素ガス1気圧下、室温で3日間攪拌する。溶液を、真空下で0.2 μmのフィルターに通して濾過する。ロータリーエバポレーターを用いて溶剤を蒸発させると、生成物が無色のオイルとして得られる。収率は90+%である。

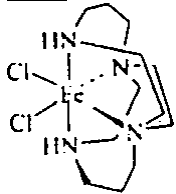
50

Bシクラムの代わりにH₂-Bシクラムを用いる以外は、上記の[Mn(Bシクラム)Cl₂]の合成と同様に、Mn錯体を作る。

元素分析：[Mn(H₂-Bシクラム)Cl₂]、MnC₁₂H₂₆N₄Cl₂、分子量 = 352.2としての理論値：C 40.92%、H 7.44%、N 15.91%；測定値：C 41.00%、H 7.60%、N 15.80%。FAB+質量分光分析により、317 muに[Mn(H₂-Bシクラム)Cl]⁺に対応する大きなピークが一つと、352 muに[Mn(H₂-Bシクラム)Cl₂]⁺に対応する小さなピークがもう一つあることが分かる。

例 15 [Fe(H₂-Bシクラム)Cl₂]の合成

(H₂-Bシクラム = 1, 5, 8, 12 - テトラアザ - ビシクロ[6.6.2]ヘキサデカン



MnCl₂の代わりに無水FeCl₂を用いる以外は、上記の[Mn(H₂-Bシクラム)Cl₂]の合成と同様に、Fe錯体を作る。

元素分析：[Fe(H₂-Bシクラム)Cl₂]、FeC₁₂H₂₆N₄Cl₂、分子量 = 353.1としての理論値：C 40.82%、H 7.42%、N 15.87%；測定値：C 39.29%、H 7.49%、N 15.00%。FAB+質量分光分析により、318 muに[Fe(H₂-Bシクラム)Cl]⁺に対応する大きなピークが一つと、353 muに[Fe(H₂-Bシクラム)Cl₂]⁺に対応する小さなピークがもう一つあることが分かる。

例 16

クロロ - 20 - メチル - 1, 9, 20, 24, 25 - ペンタアザ - テトラシクロ[7.7.7.1^{3,7}.1^{11,15}]ペンタコサ - 3, 5, 7 (24), 11, 13, 15 (25) - ヘキサエンヘキサフルオロリン酸マンガン(II)、7 (b)；トリフルオロメタンスルホノ - 20 - メチル - 1, 9, 20, 24, 25 - ペンタアザ - テトラシクロ[7.7.7.1^{3,7}.1^{11,15}]ペンタコサ - 3, 5, 7 (24), 11, 13, 15 (25) - ヘキサエントリフルオロメタンスルホン酸マンガン(II)、7 (c)；及びチオシアト - 20 - メチル - 1, 9, 20, 24, 25 - ペンタアザ - テトラシクロ[7.7.7.1^{3,7}.1^{11,15}]ペンタコサ - 3, 5, 7 (24), 11, 13, 15 (25) - ヘキサエンチオシアン酸鉄(II)、7 (d)の合成

(a) 20 - メチル - 1, 9, 20, 24, 25 - ペンタアザ - テトラシクロ[7.7.7.1^{3,7}.1^{11,15}]ペンタコサ - 3, 5, 7 (24), 11, 13, 15 (25) - ヘキサエン配位子の合成

配位子である7 - メチル - 3, 7, 11, 17 - テトラアザビシクロ[11.3.1¹⁷]ヘプタデカ - 1 (17), 13, 15 - トリエンを、K.P.Balakrishnan et al., J.Chem.Soc.Dalton Trans., 1990, 2965の文献の手順により合成する。7 - メチル - 3, 7, 11, 17 - テトラアザビシクロ[11.3.1¹⁷]ヘプタデカ - 1 (17), 13, 15 - トリエン (1.49 g、6ミリモル)と、O, O - ビス(メタンスルホネート) - 2, 6 - ピリジンジメタノール (1.77 g、6ミリモル)を、別々にアセトニトリル (60 ml)に溶かす。その後、それらをシリンジポンプで、無水炭酸ナトリウム (53 g、0.5モル)のアセトニトリル (1380 ml)懸濁液に (1.2 ml / 時の速度で)添加する。計60時間の反応中、反応混合物の温度を65 に保つ。

冷却後、溶剤を減圧下で除去し、残留物を水酸化ナトリウム溶液 (200 ml、4 M)に溶かす。その後、生成物をベンゼンで抽出し (6回、100 ml)、有機抽出物を合わせて無水硫酸ナトリウム上で乾燥させる。濾過後、減圧下で溶剤を除去する。その後、生成物をアセトニトリル/トリエチルアミン混合物 (95 : 5)に溶かし、中性のアルミナの

10

20

30

40

50

カラム (2.5 × 12 cm) に通す。溶剤を除去すると、白色の固体が生成する (0.93 g、44%)。

この生成物を、エタノール/ジエチルエーテル混合物で再結晶して更に精製してもよく、0 で一晩冷却すると、白色の結晶性の固体が生成する。分析 C₂₁H₂₉N₅としての計算値: C, 71.75; H, 8.32; N, 19.93。測定値: C, 71.41; H, 8.00; N, 20.00。質量スペクトルにより、m/z = 352 に、予想された [C₂₁H₃₀N₅としての]⁺分子イオンピークが示される。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN 中) スペクトルにより、 δ = 1.81 (m, 4H); 2.19 (s, 3H); 2.56 (t, 4H); 3.52 (t, 4H); 3.68 (AB, 4H), 4.13 (AB, 4H), 6.53 (d, 4H) 及び 7.07 (t, 2H) にピークが示される。¹³C NMR (75.6 MHz, CD₃CN 中) スペクトルにより、 δ = 24.05、58.52、60.95、62.94、121.5、137.44、及び 159.33 ppm に、ピークが 8 個示される。

10

金属錯形成反応は全て、蒸留し、ガス抜きした溶剤を用いて、不活性な雰囲気グローブボックス中で行う。

(b) 配位子 L₁ と塩化ビス(ピリジン)マンガン(II) との錯形成反応

塩化ビス(ピリジン)マンガン(II) を、H.T. Witteveen et al., J. Inorg. Nucl. Chem., 1974, 36, 1535 の文献の手順に従って合成する。

配位子 L₁ (1.24 g、3.5 ミリモル)、トリエチルアミン (0.35 g、3.5 ミリモル)、及びヘキサフルオロリン酸ナトリウム (0.588 g、3.5 ミリモル) を、ピリジン (12 ml) に溶かす。これに、塩化ビス(ピリジン)マンガン(II) を添加して、反応混合物を一晩攪拌する。その後、反応混合物を濾過して白色の固体を除去する。この固体を、洗浄液の色がなくなる迄アセトニトリルで洗浄し、その後、有機濾液を合わせて減圧下で蒸発させる。残留物を最少量のアセトニトリルに溶かし、一晩蒸発させると、鮮やかな赤色の結晶が得られる。収量: 0.8 g (39%)。分析: C₂₁H₃₁N₅Mn₁Cl₁P₁F₆としての計算値: C, 43.00; H, 4.99; N, 11.95。測定値: C, 42.88; H, 4.80; N, 11.86。質量スペクトルにより、m/z = 441 に、予想された [C₂₁H₃₁N₅Mn₁Cl₁としての] 分子イオンピークが示される。水で希釈した溶液の電子スペクトルにより、260 nm と 414 nm に吸収バンドが二つ示される (それぞれ、 ϵ = 1.47 × 10³ M⁻¹ cm⁻¹、及び 773 M⁻¹ cm⁻¹)。この錯体の IR スペクトル (KBr) により、1600 cm⁻¹ (ピリジン) にバンドが一つと、840 cm⁻¹ と 558 cm⁻¹ (PF₆⁻) に強いバンドがあることが分かる。

20

30

(c) 配位子とトリフルオロメタンスルホン酸マンガン(II) との錯形成反応

トリフルオロメタンスルホン酸マンガン(II) を、Bryan and Dabrowiak, Inorg. Chem., 1975, 14, 297 の文献の手順により調製する。

トリフルオロメタンスルホン酸マンガン(II) (0.883 g、2.5 ミリモル) をアセトニトリル (5 ml) に溶かす。これを、配位子 L₁ (0.878 g、2.5 ミリモル) とトリエチルアミン (0.25 g、2.5 ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に添加する。その後、これを 2 時間加熱してから濾過し、冷却してから減圧下で溶剤を除去する。残留物を最少量のアセトニトリルに溶かしてゆっくり蒸発させると、オレンジ色の結晶が生成する。収量: 1.06 g (60%)。分析: Mn₁C₂₃H₂₉N₅S₂F₆O₆ についての計算値: C, 39.20; H, 4.15; N, 9.95。測定値: C, 38.83; H, 4.35; N, 10.10。質量スペクトルにより、m/z = 555 に、[Mn₁C₂₂H₂₉N₅S₁F₃O₃]⁺として予想されたピークが示される。水で希釈した溶液の電子スペクトルにより、260 nm と 412 nm に吸収バンドが二つ示される (それぞれ、 ϵ = 9733 M⁻¹ cm⁻¹、及び 607 M⁻¹ cm⁻¹)。この錯体の IR スペクトル (KBr) により、1600 cm⁻¹ (ピリジン) と、1260 cm⁻¹、1160 cm⁻¹、及び 1030 cm⁻¹ (CF₃SO₃) にバンドがあることが分かる。

40

(d) 配位子とトリフルオロメタンスルホン酸鉄(II) との錯形成反応

トリフルオロメタンスルホン酸鉄(II) を、Tait and Bush, Inorg. Synth., 1978, XVIII.

50

7に記載されている文献の手順により本来の位置で調製する。

配位子 (0.833 g、2.5ミリモル) とトリエチルアミン (0.505 g、5ミリモル) を、アセトニトリル (5 ml) に溶かす。これに、ヘキサキス (アセトニトリル) トリフルオロメタンスルホン酸鉄 (II) (1.5 g、2.5ミリモル) のアセトニトリル (5 ml) 溶液を添加すると、暗赤色の溶液が生成する。その後、チオシアン酸ナトリウム (0.406 g、5ミリモル) を添加し、反応混合物を更に1時間攪拌する。その後、減圧下で溶剤を除去し、得られる固体をメタノールで再結晶すると、赤色の微結晶が生成する。収量: 0.65 g (50%)。分析、 $Fe_1C_{23}H_{29}N_7S_2$ としての計算値: C, 52.76; H, 5.59; N, 18.74。測定値: C, 52.96; H, 5.53; N, 18.55。質量スペクトルにより、 $m/z = 465$ に、予想された $[Fe_1C_{22}H_{29}N_6S_1]^+$ 分子イオンピークが示される。 1H NMR (300 MHz, CD_3CN) = 1.70 (AB, 2H)、2.0 (AB, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.39 (m, 2H)、2.70 (m, 4H)、3.68 (m, 4H)、3.95 (m, 4H)、4.2 (AB, 2H)、7.09 (d, 2H)、7.19 (d, 2H)、7.52 (t, 1H)、7.61 (d, 1H)。スペクトルのIRスペクトル (KBr) により、ピークが 1608 cm^{-1} (ピリジン) に、また強いピークが 2099 cm^{-1} と 2037 cm^{-1} (SCN^-) にあることが分かる。

これらの金属錯体は漂白性を改良する為に、例えば過硼酸ナトリウムを10%含有する粒状の洗剤に錯体を約0.05%添加することにより、洗剤に用いることができる。

触媒の精製

一般的に、例9で得た遷移金属酸化触媒の純度の状態は、様々に変えることができる。但し、合成の副生物、遊離配位子、未反応の遷移金属塩前駆体、コロイド状の有機もしくは無機粒子等のようないずれかの不純物が、遷移金属酸化触媒の有用性を実質的に低下させる量で存在していない場合に限る。遷移金属酸化触媒は、純粋であることが望ましいことが分かった。これは、いずれかの適切な手段を用いて、触媒が有効な酸素 (AvO) を過度に消費しないようにすることで達成できる。AvOの過度の消費とは、20~40において、漂白剤溶液、酸化剤溶液、もしくは触媒溶液のAvOレベルが、時間と共に指数関数的に低下するあらゆる場合を含むものと定義される。好ましい遷移金属酸化触媒は、精製されていても、いなくても、緩衝剤 (炭酸塩/重炭酸塩緩衝剤) で処理したpH約9、温度約40の希アルカリ水溶液に入れた場合、AvOのレベルが、時間と共に比較的ゆっくりと低下する。好ましいのは、この低下速度が線状、もしくはほぼ線状の場合である。好ましい状態においては、AvO%対時間 (秒) のグラフの傾き (以下、「AvOの傾き」という) により得られる40におけるAvOの消費速度は、約-0.0050 ~ -約0.0500、より好ましくは-0.0100 ~ -約0.0200である。従って、好ましいMn (II) 酸化触媒のAvOの傾きは、約-0.0140 ~ -約0.0182である。これに対して、それ程は好ましくない遷移金属酸化触媒のAvOの傾きは、-0.0286である。

本発明における遷移金属酸化触媒の水溶液中でのAvOの消費を測定する為の好ましい方法には、過酸化水素に一般的に用いられる方法のような、良く知られているヨードメトリー法、もしくはその変法が含まれる。例えば、Organic Peroxides、第2巻、D.Swern (編)、Wiley-Interscience、ニューヨーク、1971年の例えば585頁にある表、及びその中のP.D.Bartlett and R.Altscul, J.Amer.Chem.Soc., 67, 812 (1945) やW.E.Cass, J.Amer.Chem.Soc., 68, 1976 (1946) を含む参考文献を参照のこと。モリブデン酸アンモニウムのような促進剤を用いることができる。本発明における一般的な手順は、触媒と過酸化水素を穏やかなアルカリ性の緩衝液、例えばpH9の炭酸塩/重炭酸塩、に入れた水溶液を調製し、氷酢酸を用いて、好ましくは (氷で) 冷やししながら、酸性化して過酸化水素が更に失われるのを「止めた」溶液のアリコートを取り出すことにより、過酸化水素の消費をモニターするものである。その後、これらのアリコートを、沃化カリウムとの反応により分析することができるが、必要に応じて、時にはモリブデン酸アンモニウム (特に不純物の少ないモリブデン酸塩、例えば米国特許第4,596,701号明細書を参

10

20

30

40

50

照のこと)を用いて反応の終了を早めるのが好ましい。その後、チオ硫酸ナトリウムを用いて逆滴定する。過酸化水素を測定する(ヨーロッパ特許出願第A 2 - 4 8 5 , 0 0 0号明細書、1992年5月13日)為には、温度滴定法、電位緩衝液法(Ishibashi et al., Anal. Chim. Acta (1992), 261 (1-2), 405-10)、もしくは光度法のような、他の様々な分析法を用いることができる。本遷移金属酸化触媒の存在下、もしくは不在下で、例えば過酢酸や過酸化水素の分別測定を行うことのできる様々な方法も有用である。例えば、日本特許第92 - 3 0 3 2 1 5号明細書、1992年10月16日を参照のこと。

本発明の別の好ましい態様においては、未処理の触媒を基準とする差別的なA v O損失の低下が少なくとも10%(ここでの単位は、無次元である。それらが、処理されていない遷移金属酸化触媒のA v Oの傾きに対する、処理済遷移金属酸化触媒のA v Oの傾きの比を、実際にはA v Oの比を示すからである。)になる迄精製した遷移金属酸化触媒を含む洗濯用、及び洗浄用の組成物が含まれる。別の言い方をすれば、A v Oの傾きを上記の好ましい範囲に入れる為には、A v Oの傾きを精製により改良する。

本発明の更に別の好ましい態様において、洗濯用、及び洗浄用の製品への配合、もしくは他の有用な酸化触媒反応への適用のための、合成されたままの遷移金属酸化触媒の適性を向上させるのに特に効果的な二つの方法が確認された。

このような方法の一つは、固体状の遷移金属酸化触媒を芳香族炭化水素溶剤で抽出することにより、調製したままの遷移金属酸化触媒を処理する工程をもついずれかの方法である。適切な溶剤は、使用時の条件下で酸化に対して安定なものであり、それにはベンゼンやトルエン、好ましくはトルエンが含まれる。驚くべきことに、トルエン抽出により、A v Oの傾きを大きく向上させることができる(上記の開示内容を参照のこと)。

遷移金属酸化触媒のA v Oの傾きを向上させる為に用いることのできるもう一つの方法は、小さい粒子、もしくはコロイド状の粒子を除去する為に、遷移金属酸化触媒の溶液を、いずれかの適切な濾過手段を用いて濾過することである。このような手段には、微細孔フィルターの使用、遠心分離、もしくはコロイド状の固体の凝固が含まれる。

より詳しくは、本発明における遷移金属酸化触媒を精製する為の完全な処理手順には、以下の工程を含めることができる。

- (a) 調製したままの遷移金属酸化触媒を、熱いアセトニトリルに溶かす工程、
- (b) 得られた熱い、例えば約70の溶液を、ガラス製のマイクロファイバー(例えば、ワットマンから入手可能なガラス製のマイクロファイバー濾紙)に通して濾過する工程、
- (c) 所望ならば、第一の濾過溶液を0.2ミクロンの膜(例えば、ミリポアにより市販されている0.2ミクロンのフィルター)に通して濾過するか、もしくは遠心分離を行って、コロイド状の粒子を除去する工程、
- (d) 第二の濾過溶液を蒸発乾固させる工程、
- (e) 工程(d)の固体をトルエンで、例えば酸化触媒固体の体積の2倍の量のトルエンを用いて5回洗浄する工程、
- (f) 工程(e)の生成物を乾燥させる工程。

芳香族溶剤を用いての洗浄、及び/又は微粒子の除去とのいずれかの便利な組み合わせにおいて用いることのできる他の処理法は、再結晶である。例えばMn(II)Bシクロムクロリド遷移金属酸化触媒の再結晶は、熱いアセトニトリルを用いて行うことができる。再結晶は、例えば、場合によってはよりコストがかかるという欠点をもつことがある。

10

20

30

40

【図1】

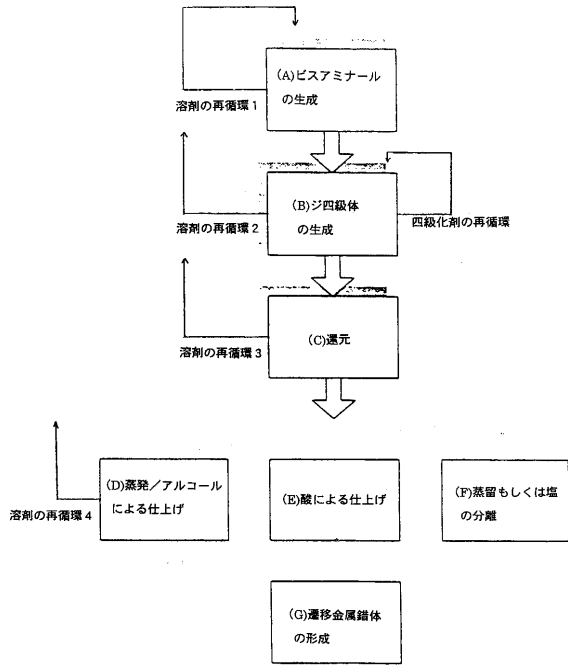


FIGURE 1

【図2】

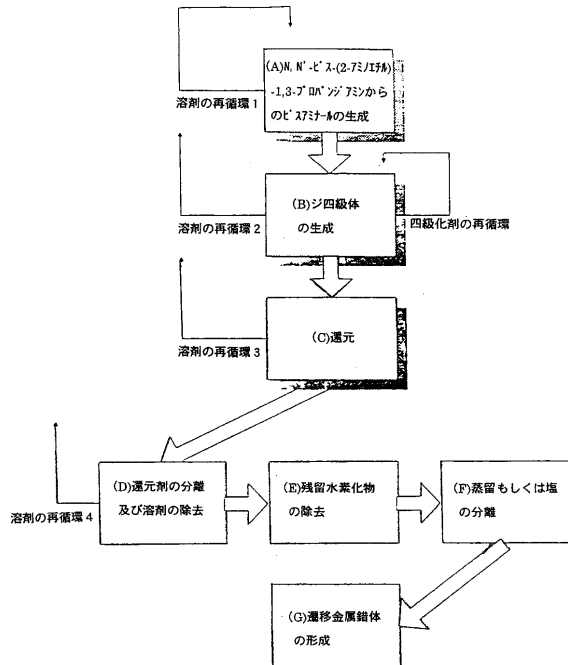


FIGURE 2

フロントページの続き

- (72)発明者 ジョージ、ダグラス、ヒラー、ザ、セカンド
アメリカ合衆国オハイオ州、ハリソン、カントリートレイス、ドライブ、224
- (72)発明者 クリストファー、マーク、パーキンス
アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ファーンバンク、アベニュー、7230

審査官 小柳 正之

- (56)参考文献 国際公開第97/001360(WO, A1)
特開平04-270798(JP, A)
特開平06-121933(JP, A)
特開平09-025499(JP, A)
特開平05-279349(JP, A)
WEISMAN, G.R. et al., J. Am. Chem. Soc., 1990年, Vol.112/No.23, p.8604-8605
WEISMAN, G.R. et al., Chem. Commun., 1996年, No.8, p.947-948

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D487/22
C07D487/08
CA/REGISTRY(STN)