

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4083219号
(P4083219)

(45) 発行日 平成20年4月30日 (2008. 4. 30)

(24) 登録日 平成20年2月22日 (2008. 2. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/22 (2006. 01)

C O 7 D 487/22

B O 1 J 23/44 (2006. 01)

B O 1 J 23/44

X

C O 6 B 25/34 (2006. 01)

C O 6 B 25/34

C O 7 B 61/00 (2006. 01)

C O 7 B 61/00

3 0 0

請求項の数 25 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平9-521341

(86) (22) 出願日 平成8年12月4日 (1996. 12. 4)

(65) 公表番号 特表2000-501706 (P2000-501706A)

(43) 公表日 平成12年2月15日 (2000. 2. 15)

(86) 国際出願番号 PCT/US1996/019130

(87) 国際公開番号 W01997/020785

(87) 国際公開日 平成9年6月12日 (1997. 6. 12)

審査請求日 平成15年11月11日 (2003. 11. 11)

(31) 優先権主張番号 08/568, 451

(32) 優先日 平成7年12月7日 (1995. 12. 7)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

アライアント・テクシステムズ・インコー
ポレーテッドアメリカ合衆国ミネソタ州55436, エ
ディナ, リンカーン・ドライブ 5050

(74) 代理人

弁理士 社本 一夫

(74) 代理人

弁理士 増井 忠式

(74) 代理人

弁理士 小林 泰

(74) 代理人

弁理士 千葉 昭男

(74) 代理人

弁理士 富田 博行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 4, 6, 8, 10, 12, -ヘキサベンジル-2, 4, 6, 8, 10, 12-ヘキサアザテ
トラシクロ [5. 5. 0. 0^{5,9}. 0^{3,11}] ドデカンの改良された水添分解

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサア
ザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカン (“ H B I W ”) の水添分解法
であって、次の：

H B I W と共溶媒を反応容器に導入し；

該反応容器に臭素源を加え；

該反応容器に無水酢酸とパラジウム系水添分解触媒を加え、ここで該パラジウム系水添分
解触媒は水を含んでいないものであり；そして該反応容器に水素を速やかに導入し、H B I W を 4, 10 - ジベンジル - 2, 6, 8, 1
2 - テトラアセチル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 .
0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカン (“ T A D B ”) に転化することを含んで成る、前記の水
添分解法。

【請求項 2】

共溶媒が N, N - ジメチルホルムアミド (“ D M F ”)、N - メチルピロリドン (“ N M
P ”) 及び 1, 2 - ジメトキシエタンより成る群から選ばれる、請求の範囲第 1 項に記載
の H B I W の水添分解法。

【請求項 3】

無水酢酸をパラジウム系水添分解触媒に先立って反応容器に加える、請求の範囲第 1 項に
記載の H B I W の水添分解法。

10

20

【請求項 4】

パラジウム系水添分解触媒を無水酢酸に先立って反応容器に加える、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 5】

臭素源が反応性の活性臭素を含有する分子である、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 6】

臭素源がブロモベンゼン、ベンジルブロミド、アセチルブロミド及び臭素ガス (Br_2) より成る群から選ばれる少なくとも 1 種である、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

10

【請求項 7】

水素と反応し得る雰囲気中の反応容器を、反応性雰囲気を不活性雰囲気で置換することにより洗気することを更に含む、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 8】

不活性雰囲気が窒素である、請求の範囲第 7 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 9】

H B I W、共溶媒及び臭素源を、反応容器内で、窒素雰囲気下において、無水酢酸とパラジウム系水添分解触媒の添加することに先立って混合することを更に含む、請求の範囲第 7 項に規定される H B I W の水添分解法。

【請求項 10】

20

反応容器を水素で、複数サイクル、洗気し、続いて水素ガスを加圧下で導入することにより該反応容器に水素を導入する、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 11】

パラジウム系水添分解触媒を共溶媒で洗浄することにより該触媒が水を含まないようにする、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 12】

パラジウム系水添分解触媒が炭素担持 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ を含んで成る、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 13】

パラジウム系水添分解触媒が炭素に担持された $\text{Pd}(\text{OH})_2$ と Pd との混合物である、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

30

【請求項 14】

パラジウム系水添分解触媒を H B I W に基づいて 10 % 重量 / 重量未満の量で反応容器に加える、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 15】

パラジウム系水添分解触媒を H B I W に基づいて 5 % 重量 / 重量未満の量で反応容器に加える、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 16】

パラジウム系水添分解触媒が炭素支持体を含み、そして該炭素に対するパラジウム金属の含有量が 10 重量 % 未満である、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

40

【請求項 17】

パラジウム系水添分解触媒が炭素支持体を含み、そして該炭素に対するパラジウム金属の含有量が 5 重量 % 未満である、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 18】

生成物の T A D B がパラジウム系水添分解触媒上に沈殿する、請求の範囲第 1 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 19】

T A D B 生成物とパラジウム系水添分解触媒を濾過し、そして溶媒で洗浄することを更に含む、請求の範囲第 18 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 20】

50

溶媒が変性エタノール、メタノール及びイソプロパノールより成る群から選ばれる、請求の範囲第 19 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 21】

T A D B 生成物とパラジウム系水添分解触媒をギ酸溶媒中で水素と反応させてテトラアセチルジホルミルヘキサアザイソウルツィタン (“ T A D F ”) を形成することを更に含む、請求の範囲第 19 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 22】

2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカン (“ H B I W ”) の水添分解法であって、次の：

H B I W と、N, N - ジメチルホルムアミド (“ D M - F ”)、N - メチルピロリドン (“ N M P ”) 及び 1, 2 - ジメトキシエタンより成る群から選ばれる共溶媒とを反応容器に導入し；

反応容器にベンジルブロミド、アセチルブロミド及び臭素より成る群から選ばれる臭素源を加え；

該反応容器に無水酢酸とパラジウム系水添分解触媒を加え、ここで該パラジウム系水添分解触媒は該共溶媒を用いて洗浄することにより水を含んでいないものであり；そして

該反応容器に直ちに水素を導入し、H B I W を 4, 10 - ジベンジル - 2, 6, 8, 12 - テトラアセチル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカン (“ T A D B ”) に転化し、かつ該パラジウム系水添分解触媒上に沈殿させること

を含んで成る、前記の水添分解法。

【請求項 23】

反応容器を水素で、複数サイクル、洗気し、続いて水素ガスを加圧下で導入することにより該反応容器に水素を導入する、請求の範囲第 22 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 24】

T A D B 生成物とパラジウム系水添分解触媒を濾過し、そして溶媒で洗浄することを更に含む、請求の範囲第 22 項に記載の H B I W の水添分解法。

【請求項 25】

溶媒は変性エタノール、メタノール及びイソプロパノールよりなる群から選ばれる、請求の範囲第 24 項に記載の H B I W の水添分解法。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

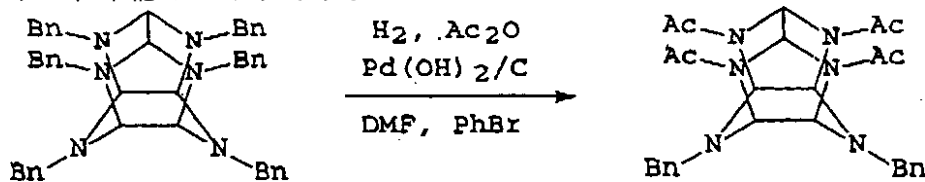
本発明は、時に “ヘキサベンジルヘキサアザイソウルツィタン (hexabenzylhexaazaisowurtzitane)” と称され、そして以後 “H B I W” と記される 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカンの水添分解に関する。

発明の背景

時に “H N I W” 又は “C L - 20” と称される 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサニトロ - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカンの合成における 1 つの重要な工程は、その化学的中間体である H B I W の水添分解である。H B I W はニールセン (Nielsen) 等が Journal of Organic Chemistry、第 55 巻、第 1459 ~ 66 頁 (1990 年) の “アルデヒド類とアミン類との縮合によるポリアザポリサイクリックス . 2 . グリオキサールとベンジルアミン類からの 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0^{5,9} . 0^{3,11}] ドデカン類の形成 (Polyazapolycyclics by Condensation of Aldehydes with Amines. 2. Formation of 2,4,6,8,10,12-Hexabenzyl-2,4,6,8,10,12-Hexaazatetracyclo[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]dodecanes from Glyoxal and Benzylamines)” に記載する方法に従って合成することができる。H B I W の水添分解に対する改良は C L - 20 の全合成においてある一定の改良となるだろう。

CL-20は多環ケージド (polycyclic caged) ニトラミン系酸化剤である。現存するほとんどの武器系では、この酸化剤が発射薬及び爆薬の両用途で最も重要な構成成分となっている。CL-20は、その性能出力 (performance output) に実質的な増加がもたらされると、将来の発射薬系及び爆薬系のエネルギー容量の大きな突破口となる。現存する武器系の強力な充填物 (fills) をCL-20で置き換えることで、付形弾薬の抗装甲貫通力 (shaped charge anti-armor penetration) を増加させ、ミサイルのペイロード速度とスタンドオフ (standoff) を増し、水中魚雷の有効性と致死率を高め、そして砲発射薬の起動力を改善することが可能になる。

現在文献で明らかになっているHB IW水添分解技術は、J. ベラミー (J. Bellamy) の *Tetrahedron*、第51巻、第16号、第4711~22頁 (1995年)、“ヘキサベンジルヘキサアザイソウルツィタンの還元的脱ベンジル化 (Reductive Debenzylation of Hexabenzylhexaazaisowurtzitane)” に報告されている。現在の水添分解工程の1例を示すと、下記のとおりである：

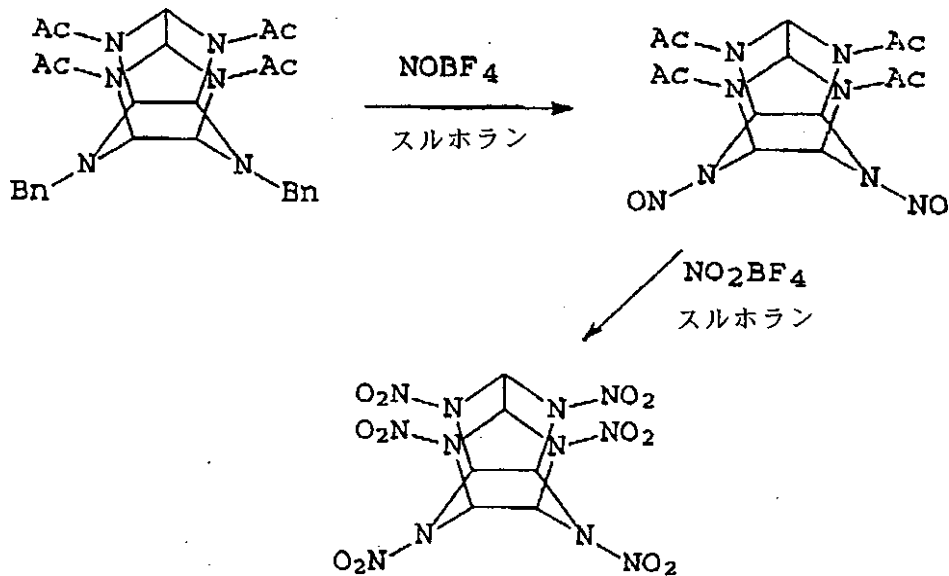


生成物はテトラアセチルジベンジルヘキサアザイソウルツィタン (“TADB”) である。ベラミーは、HB IWの部分的又は完全脱ベンジル化が行われるだろう条件を見いだす目的で、色々な条件下におけるHB IWの接触水添を報告している。還元的脱ベンジル化の程度の指標としてトルエンの収率が用いられた。トルエンの収率が低かった場合は、出発物質の回収率は通常高く、これに対してテトラベンジル化生成物が妥当な収率で得られた実験では、トルエンの収率は出発物質1ミリモル当たり4ミリモルか、それより僅かに低かった。

ベラミーの実験では、1ミリモルのHB IW (708 mg) が各種の溶媒、アセチル化剤及び水添触媒と組み合わせて使用された。次の色々な水添触媒がベラミーによって試験された：活性炭に担持された乾燥デグッサ (Degussa) 型E101NE/W10%Pd、乾燥パールマン (Pearlman) 触媒 (炭素担持水酸化パラジウム、20%Pd) 及び湿潤パールマン触媒。これらの触媒は70~710 mg (HB IW基質基準で10~100%重量/重量) の量で用いられた。ベラミーによれば、HB IW基質基準で少なくとも50%重量/重量、好ましくは100%重量/重量の触媒が、HB IWの許容できる脱ベンジル化を達成するのに必要であった。

この水添分解工程で用いられたパラジウム系触媒の費用はCL-20の総合合成コストに大きな割合を占める。アーノルド T. ニールセン (Arnold T. Nielsen) は、触媒のコストは最後に製造されるCL-20・1ポンド当たり200ドルを越えると報告している。出願中の、1988年12月21日出願の米国特許出願第07/292,028号及び1992年12月8日出願の米国特許出願第07/989,369号明細書、並びにそれらの明細書に引用されている文献を参照されたい。これら出願及び文献をここに引用、参照することによって、それらが本明細書に含まれるものとする。

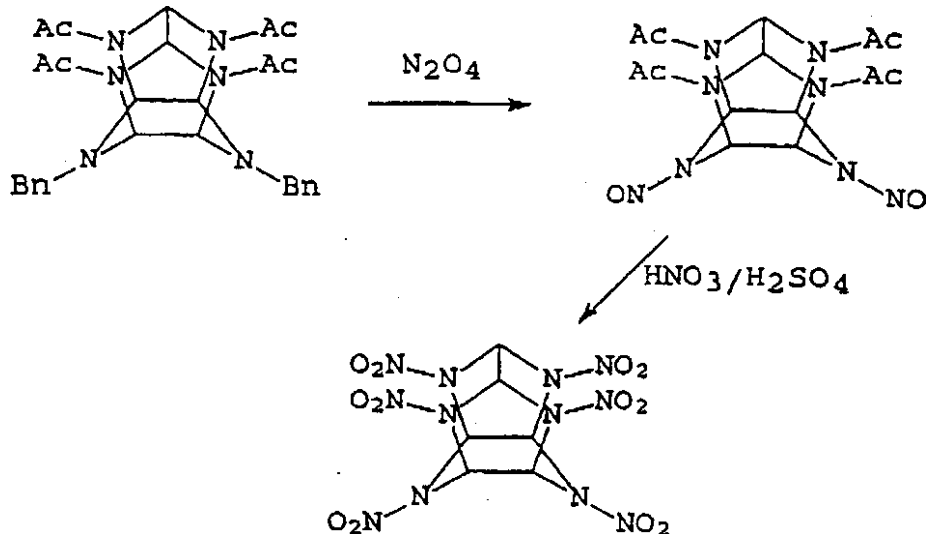
アーノルド T. ニールセンによる Chemical Propulsion Information Agency (CPIA)、刊行No. 473、1987年12月の“ポリニトロポリアザ ケージド ニトラミン類の合成 (Synthesis of Polynitropolyaza Caged Nitramines)” に報告されているCL-20のオリジナルの合成法では、TADBが、下記に示されるように、ジニトロソ中間体であるテトラアセチルジニトロソヘキサアザイソウルツィタンを経由してCL-20に転化される：



10

この方法は効果的ではあるが、大量の $\text{Pd}(\text{OH})_2$ / 炭素と高価な BF_4 系ニトロ化剤を使用するものである。

ニールセン法に対してなされた、最後のベンジル基を開裂させる改良法を下記に示す：



20

30

出願中の米国特許出願第 07 / 292, 028 号及び同第 07 / 989, 369 号明細書に更に詳細に説明されているように、ジニトロソ中間体の形成と高価な BF_4 系の試薬の必要を回避して、もっと簡単な CL-20 の形成法を提供することは、この技術分野において 1 つの進歩となるであろう。

触媒の必要量が現在知られている方法より少なくて済み、それによって CL-20 の総合製造コストが低下せしめられる、2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]ドデカンの水添分解法を提供することも、この技術分野において 1 つの更なる著しい進歩となるであろう。また、目的の最終生成物を高収率で生成させる、2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]ドデカンの水添分解法を提供することも、この技術分野において 1 つの進歩となるであろう。

40

発明の概要

本発明は、2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサベンジル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]ドデカン(“HBIW”)の水添分解法に関する。この方法では、ある量の HBIW、共溶媒及び臭素源が反応容器に入れられる。この反応容器に無水酢酸とパラジウム系水添分解触媒が加えられ、その直後に水素がその反応容器に導入される。水素が反応容器に導入されると、HBIW がテトラ

50

アセチルジベンジルヘキサアザイソウルツタン(“TADB”)に転化される。上記の無水酢酸は、目的の水添反応の開始前に無水酢酸がHBIWと反応してアセチル化誘導体を形成する時間を持たないように、水素の導入直前に加えられる。

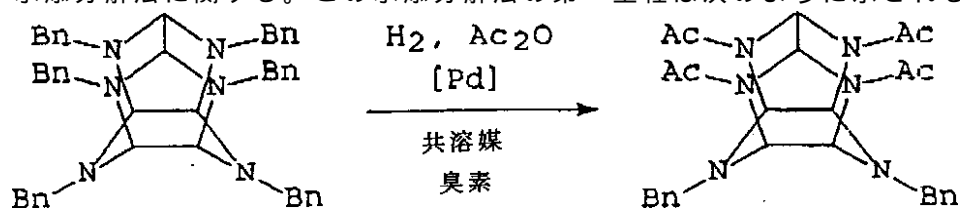
水添分解触媒は所望としない反応副生成物を抑えるために水を実質的に含んでいるべきではない。これは共溶媒で洗浄することによって達成することができる。この方法では、極く少量、好ましくはHBIW基質基準で10%重量/重量未満、最も好ましくは5%重量/重量未満のパラジウム触媒しか必要とされない。このパラジウム系水添分解触媒は炭素支持体を含み、その炭素に対するパラジウム金属の含有量が10重量%未満、好ましくは5重量%未満であるのが好ましい。この水添分解触媒は3重量%未満の濃度で使うことができさえする。

10

生成物のTADBはパラジウム系水添分解触媒の上に沈殿するが、濾過により容易に回収される。この開示された方法によれば、TADBは酢酸溶媒を使用する、水素の存在下における第二水添分解工程に付されてテトラアセチルジホルミルヘキサアザイソウルツタン(“TADF”)を形成する。

発明の詳細な説明

本発明は、2, 4, 6, 8, 10, 12-ヘキサベンジル-2, 4, 6, 8, 10, 12-ヘキサアザテトラシクロ[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]ドデカン(“HBIW”)の水添分解法に関する。この水添分解法の第一工程は次のように示される：



20

この方法によれば、ある量のHBIWと共溶媒が反応容器に導入される。有意の改良をもたらすことが示された、現在のところ好ましい共溶媒は、N,N-ジメチルホルムアミド(“DMF”)、N-メチルピロリドン(“NMP”)及び1,2-ジメトキシエタンである。多くの公知の共溶媒及び新規な共溶媒も勿論使用できるが、それらは再現性と触媒装填量の低下に上記共溶媒によるのと同等の改善をもたらすことはできないかもしれない。

30

反応容器には臭素源も加えられる。適した臭素源にベンジルブロミド、アセチルブロミド及び臭素ガス(Br₂)のような、活性臭素を有する分子がある。臭素源の添加順序は本発明には決定的に重要と言う訳ではない。HBIW、共溶媒及び臭素源は、これらを水素とは実質的に反応しない雰囲気中で混合するのが好ましい。例えば、反応容器は窒素のような不活性雰囲気中で洗気する(purge)ことができる。別法として、反応容器の雰囲気は真空により除去することができる。

無水酢酸とパラジウム系水添分解触媒は速やかに反応容器に加えられる。無水酢酸とパラジウム系触媒は、触媒毒として作用するN-ベンジルアセトアミドの形成を阻害するために、反応の開始直前に加えられることが重要である。N-ベンジルアセトアミドはHBIWと無水酢酸との反応により形成される。

40

水添分解触媒はHBIW基質に基づいて10%重量/重量未満の量で反応容器に加えられるのが好ましい。使用できる典型的な水添分解触媒に、触媒担体として普通に使用される炭素に担持されたPd(OH)₂、Pd及びそれらの混合物がある。数種の標準的なパラジウム金属及びパールマン型触媒が共に適していることが見いだされた。このような触媒は商業的に入手可能である。同様に、水で湿潤された状態又は乾燥状態のいずれかで提供される触媒も有用であった。活性パラジウムの炭素上での重量パーセントは10%未満が好ましく、5%未満が更に好ましいが、3%ほどの低濃度も可能である。

水添分解触媒は水を実質的に含んでいないのが好ましい。これは、触媒を反応容器に導入する前に共溶媒で洗浄して触媒関連の水を除去することによって達成することができる。パラジウム系触媒は、普通、水で湿潤された状態で輸送され、その重量のおおよそ50%

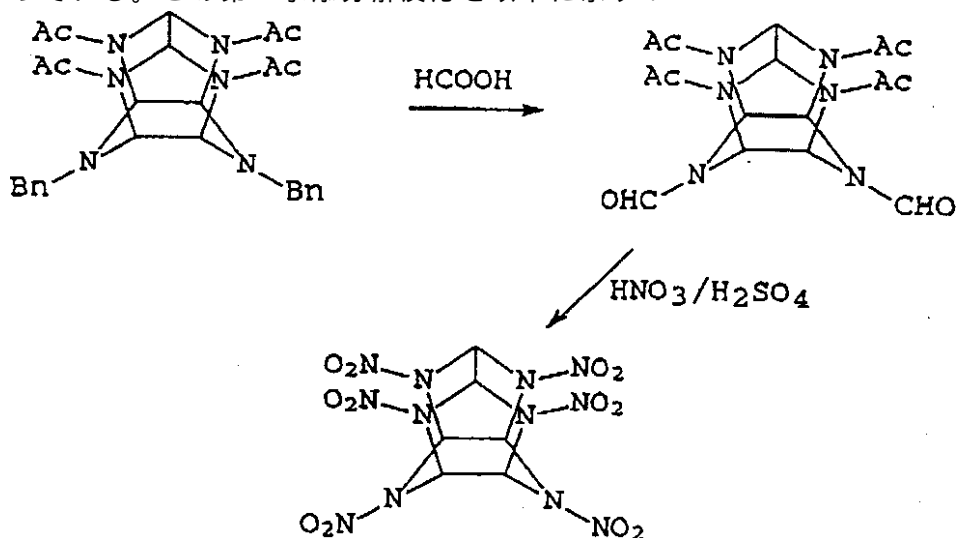
50

が水である。理論で縛られることを望むものではないが、現在のところは、反応混合物中の無水酢酸と触媒上の水との反応で形成される酢酸は収率を下げ、また反応が失敗に終わるか不完全に終わる機会を高くすると考えられている。火災の危険や触媒活性の低下、或いは無水酢酸による洗浄に起因して許容できるものではなかったが、真空乾燥のような水の除去の際になされたこれまでの努力でも、水は完全には除去されず、酢酸が存在したままであった。極性共溶媒による洗浄が水を効果的に除去し、有害な副生成物を導入しないか又は触媒活性を低下させない。

水素の導入直前に反応性の無水酢酸を添加すると、反応の収率、速度及び再現性が改善されることが発見された。反応が不完全又は低収率となる大きな要因は、触媒毒として作用するN-ベンジルアセトアミドの形成である。N-ベンジルアセトアミドは、HBIWの酸接触分解で“遊離の”ベンジルアミンが生成し、続いてそのベンジルアミンが無水酢酸によりアセチル化されることにより形成される。この反応は反応混合物が一緒になるとゆっくり起こる。この所望されない反応を最小限に抑えるには、まず共溶媒とHBIWとを反応容器に入れ、続いて臭素源を入れるようにするのが好ましい。その内容物を完全に混合し、そして窒素雰囲気の下に置く。次に、無水酢酸と洗浄されたパラジウム系触媒とを早く加え、その直後に水素を導入する。無水酢酸がHBIWに加えられたら、所望されない副反応を抑制するために、水素を速やかに加えなければならない。

反応容器に水素を導入すると、HBIWのテトラアセチルジベンジルヘキサザイソウルツィタン(“TADB”)への転化反応が開始される。生成物のTADBは触媒上に沈殿し、触媒からは除去されない。共溶媒は完全な沈殿をもたらすのを助長する。水添分解が終わった後、生成物と触媒が液相から濾過され、変性エタノール、メタノール又はイソプロパノールのような溶媒で洗浄される。この溶媒はDMF、無水酢酸及び酢酸と混和性であるのが好ましい。これらの化合物は目的のTADF生成物から除去することができるからである。この溶媒は、また、TADFが溶解されず、その溶媒により洗浄、除去されるように、目的のTADF生成物とは非混和性であるのが好ましい。また、その溶媒は後続の水添分解反応に影響を及ぼさないことが重要である。

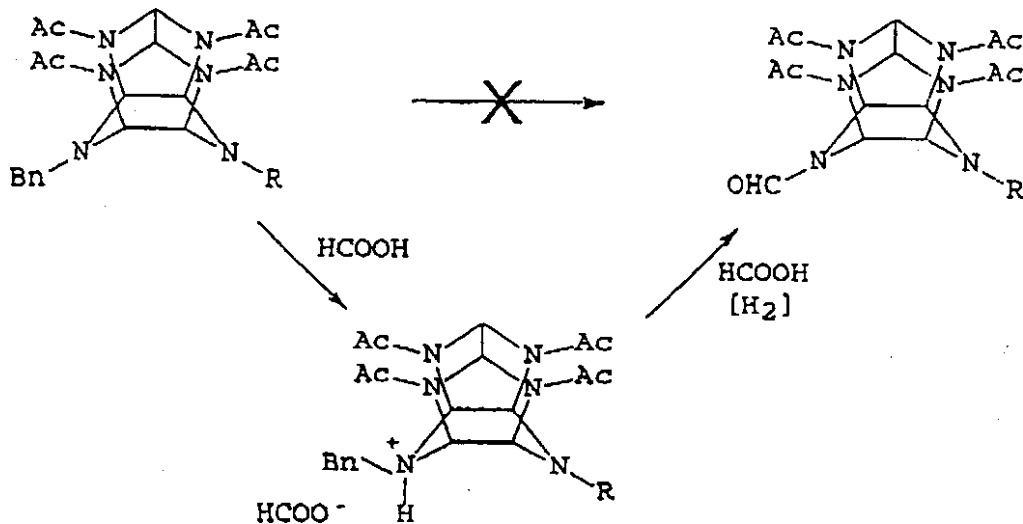
濾過、洗浄されたTADBは、TADB生成物及び触媒がギ酸と反応してテトラアセチルジホルミルヘキサザイソウルツィタン(“TADF”)を形成する第二の水添分解反応にとっては十分に純粋である。この方法は、最後の2個のベンジル基を取り除くのに、 N_2O_4 ではなく、第二の水添分解工程を用いられる点で公知のCL-20の合成法とは異なっている。この第二水添分解反応を以下に示す：



第一水添分解からの生成物が沈殿している滞留触媒は、第一水添分解反応の劇的に少ない装填量でも、第二水添分解反応には十分であったことが見いだされた。

第二水添分解反応は溶媒としてギ酸を用いて達成される。理論で縛られることを望むものではないが、現在のところは、ギ酸がTADBの水添分解で重要な役割を果たしていると考えられている。ギ酸は、下記に示されるとおり、ベンジルアミン部分をベンジルアンモ

ニウムホルメート官能基に転化し、この官能基が次いで更に容易に水添分解されると仮定されるのである：



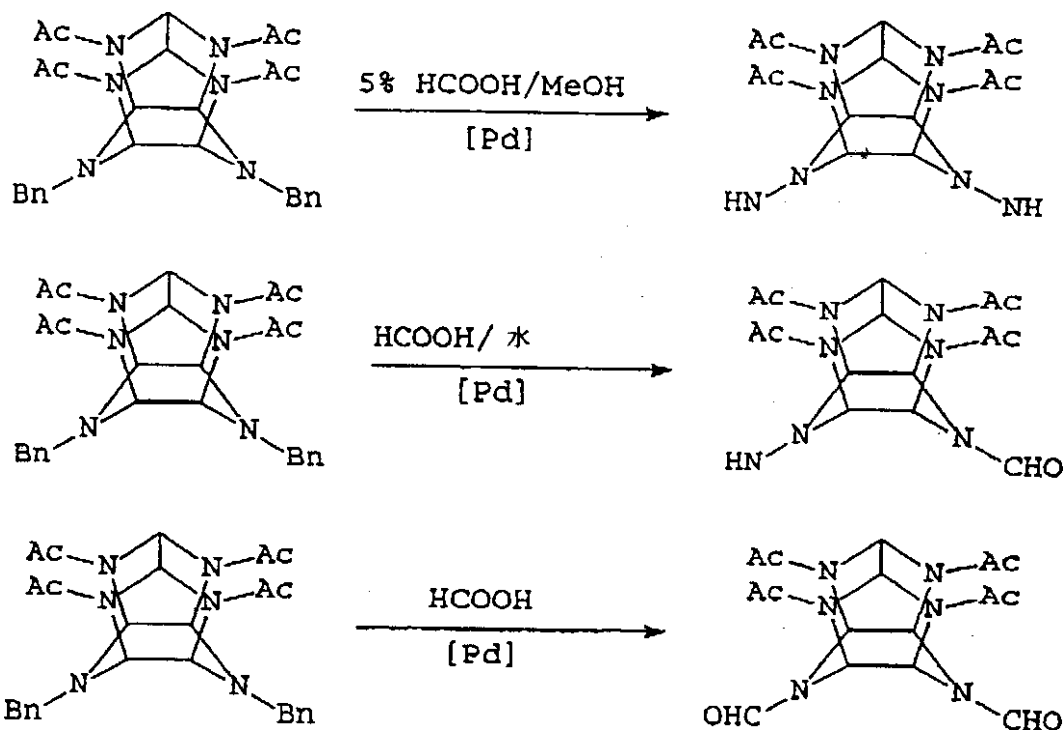
10

プロトン化が第二水添分解反応の成功の理由であるという仮定は、HBIWのTADBへの転化からの使用済み触媒が、また、それを変性しなくても、又は第二の触媒を加えなくても、TADBのTADFへの転化反応も行うことができるという事実によって支持される。このことは、その触媒が最後の2個のベンジル基の除去において制限試薬ではないことを証明するものである。むしろ、ベンジルアミン部分を含有する基質からベンジルアンモニウムホルメート部分を含有する基質への基質の変化が反応性のこの変化を引き起こすことを示唆している。更に、実験結果は、20%パールマン触媒より強力な、デグッサE101NE/W(10%Pd)のような触媒を使用すると、その触媒は、第一及び第二水添分解反応の両反応において、前の反応で用いられた後であっても、第一水添分解反応でなお有効であることを示している。この完全再循環は、実験室規模で、HBIW基質基準で10%重量対重量の単一触媒装填量を用いて証明された。

20

ギ酸は水との共沸混合物の濃度である88%濃度を有しているのが好ましく、そのためギ酸の回収が簡単になる。こうして、ギ酸は単なる蒸留後に再使用が可能になる。勿論、ギ酸の濃度は変えることができる。しかし、ギ酸濃度が薄すぎると、目的のジホルミル生成物が得られなくなる。第二水添分解反応に由来する生成物は反応媒体に依存する。これらの生成物は、以下に示されるように、ビス-遊離アミンから完全保護TADFまで色々である：

30



10

前の反応からのTADBと共に残っている触媒が、全て、この反応に必要とされる。水素が添加されると反応が進行する。この第二水添分解反応は、最後の2個のベンジル基の水添分解への活性が低下しているために、第一水添分解反応より遅い。

20

触媒は濾過により除去され、そして生成物はその揮発性溶媒を蒸発させることにより回収される。この触媒はこれを再循環させて、この方法で再び使用してもよいし、或いは触媒メーカーに再処理させてもよい。かくして得られた生成物はCL-20を製造するニトロ化反応で直接使用するのに適した純度を持つものである。

次の実施例は本発明を更に例証するために提供されるものである。これらの実施例はこれらを純粋に例として役立てようとするものであって、これらの特許請求される態様に対する限定と見るべきではない。

実施例 1

30

4, 10 - ジベンジル - 2, 6, 8, 12 - テトラアセチル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサアザテトラシクロ[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]ドデカン(“TADB”)の製造

75ガロンの攪拌式オートクレーブ(鋼製反応器)中のDMF 122kgと無水酢酸70kg(686モル)との混合物に、HBIW 43.2kg(61モル)、プロモベンゼン0.78L(7.4モル)及び水分55.3%の炭素担持10%パラジウム触媒4.63kg(触媒の乾燥重量は2.07kgであった)を加えた。この容器を水素で4回洗気した。洗気中に、反応器の温度が21.3 から25.2 まで上昇した。その反応混合物を、次に、洗気リング(sparge ring)を経由して反応混合物に導入された水素の圧力50psiの下で攪拌した。次の30分間にわたって、反応温度が51.4 まで上昇し、次いでそのフラスコのジャケットをとおして冷水を循環させてその発熱を制御した。この期間中におおよそ140モルの水素(水素タンクの圧力降下に基づく)が消費されたが、この値には洗気中に消費された水素は算入されていない。次の1.5時間にわたって、更に120モルの水素が消費され、反応温度はそのとき43.1 であった(反応温度が35 未満に下がったとき冷水の循環を止めた)。その反応混合物を更に21時間攪拌したが、その時間中に更に40モルの水素が消費された(この反応の理論消費量250モルに対して合計300モル)。その反応器を窒素で3回洗気し、次いでその反応混合物を濾過した。その固体を大体130Lの変性エタノールで洗浄して目的の生成物を、エタノールと痕跡量のDMFで僅かに湿されているパラジウム触媒と共に、灰色の固体として得、これを次の反応で直接使用した。上記のようにして行われた合計3回の反応で、目的生成物

40

50

の混合物が合計 85.7 kg (収率 82 ~ 85%) 得られた。

実施例 2

4, 10 - ジホルミル - 2, 6, 8, 12 - テトラアセチル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサザテトラシクロ [5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}] ドデカン ("TADF") の製造

75 ガロンの攪拌式オートクレーブ (鋼製反応器) に入っている、上記実施例 1 からの生成物の混合物 85 kg (TADB おおよそ 150 モル) のギ酸 220 kg 中攪拌溶液を水素で 5 回洗気した。次の 4 時間にわたって、おおよそ 110 モルの水素が消費され、反応温度が 16.1 から 25.8 まで上昇した。次の 16 時間にわたって、更に 220 モルの水素が消費され、その期間の終わり近くでは反応温度は 30.4 であった。その反応器を窒素で 3 回洗気し、次いで触媒を濾過により可溶性の生成物から分離した。その触媒を水 200 L で洗浄し、次いで拭膜式蒸発器を 20 トル未満の圧力で運転して濃縮した。そのとき、蒸留は 50 で起こった。その拭膜式蒸発器とオートクレーブは生成物に加えられた水 40 L と変性エタノール 20 L で清浄化された。その生成物を真空オーブン中、15 トル及び 50 で乾燥することによって残っている揮発性物質を除去した。この方法により、目的の生成物が 57 kg (TADB からの収率 86%) 得られ、その際水は 0.46%、DMF は 1.1%、ギ酸は 9.82% であった。

実施例 3

パラジウム系触媒の比較

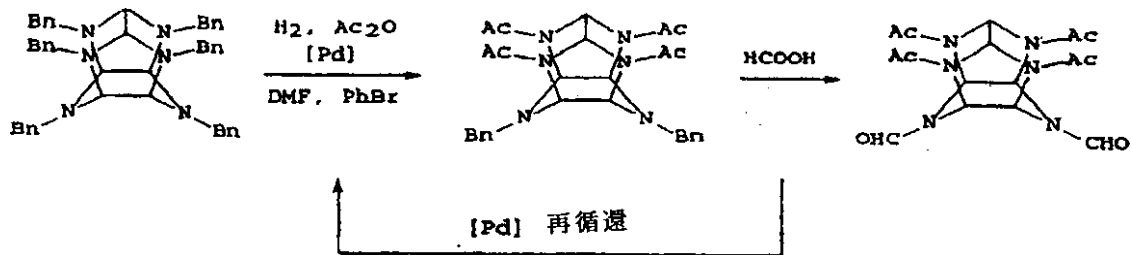
標準反応条件下で多数の触媒を調べた。反応は、全て、HBIW 50 g、DMF 125 mL、無水酢酸 75 mL 及びプロモベンゼン 1 mL を用いて行われた。水添反応は、全て、水素の吸収が止まるまで、最大 24 時間行われた。典型的な有効反応時間は 2 ~ 4 時間であった。再循環の有効性は、一回目の再循環で最初の反応で得られた収率と同様の収率が得られたことによって確認された。NMP を含む収率は一般に 3 ~ 5% 高かった。多くの触媒がこの方法で卓越していることが見いだされた。幾つかの触媒は再循環に有効であることが見いだされた。結果を以下の表 1 に再現する：

表 1

触媒の タイプ	金属 (%)	装填量 (#HBIW%)	収率 (%)	再循環
E101 NE/W	10	5	90	可
E101 NE/W	5	5	88	得られず
E101 NO/W	5	5	89	否
E101 O/W	5	10	84	否
E101 R/D	5	10	91	可
E107 NE/W	10	10	88	否
E107 NE/W	5	10	86	否
E117 XN/W	10	5	80	可
E196 R/W	5	5	89	否

上記触媒は、ニュージャージー州 (New Jersey)、サウス プレーンフィールド (South Plainfield) のデグッサ社 (Degussa Corporation) から入手したものである。表示 "E" はパラジウムを表す。表示 "N" 及び "O" は、金属が主として酸化物の形を取っていたことを意味する。表示 "R" は、金属が主として金属の形を取っていたことを意味する。表示 "/W" は、触媒が水で湿潤された状態で供給されたことを意味し、一方表示 "/D" は、触媒が乾燥状態で供給されたことを意味する。

一般に、ある特定の触媒は再処理しなくても本発明の方法で複数回使用可能であったが、収率は最初のサイクル後に落ちる傾向があり、そしてそれ以上のサイクルで更に落ちる傾向があることが見いだされた。このパラジウム系触媒の再循環は以下のように示される：



10

1 キログラムの触媒の総コストを、実際の製造実験とその触媒の使用に伴われる全コストに基づいて求めた。これらの結果を表 2 に示すが、それらは E 1 0 1 N E / W 1 0 % 触媒について得られたものである。

表 2

量 (%)	Pdコスト (ドル)	触媒製造 (ドル)	Pd回収 (ドル)	Pdリターソクレジット(Ret urn credit)(ドル)	正味 (ドル)	触媒コスト (ドル/kg)
15	4032	3150	1100	2100	6182	413
25	6720	2175	1500	2770	7262	305
70	21475	6525	6000	17000	14000	200

20

これらのデータは、このレベルで関係した触媒は C L - 2 0 ・ 1 ポンド当たり約 1 0 ドルの製造コストに過ぎないことを示している。E 1 0 1 N E / W 5 % 触媒を用いると、パラジウムの損失が低下し、かつ精製と処理のコストも低下する。E 1 0 1 N E / W 1 0 % 触媒について分析し、同じスケールについて算出すると、C L - 2 0 ・ 1 ポンド当たりのコストは、複数回数の使用なしで、かつ再処理なしで 5 ドル以下となろう。もっと大きなスケールでは僅かに低いコストが達成される。これは、ニールセンが C L - 2 0 ・ 1 ポンド当たり 2 0 0 ドル以上と報告したコストを著しく越える改善である。出願中の、1 9 8 8 年 1 2 月 2 1 日に出願された米国特許出願第 0 7 / 2 9 2 , 0 2 8 号及び 1 9 9 2 年 1 2 月 8 日に

30

実施例 4

4 , 1 0 - ジベンジル - 2 , 6 , 8 , 1 2 - テトラアセチル - 2 , 4 , 6 , 8 , 1 0 , 1 2 - ヘキサアザテトラシクロ [5 . 5 . 0 . 0 ^{5,9} . 0 ^{3,11}] ドデカン (“ T A D B ”) のパイロットスケールでの製造

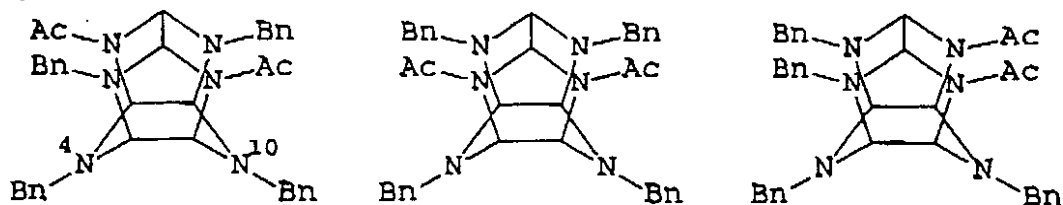
1 0 0 p s i までと定められた 1 5 0 0 ガロンのガラスライニングされた反応容器で使用するために、実施例 1 の方法をスケールアップした。実施例 1 の方法による反応を行うために、妥当なあらゆる努力をした。しかし、この反応容器に全ての試薬を装填し、そして水素の安全な導入に先立ってその反応容器を不活性ガスで洗気する所要時間量は有意に増加した。水素の吸収はそれを導入すると直ちに始まり、かつ数時間は急速であったが、消費された水素の総量は、全 H B I W を T A D B に転化するのに理論的に必要とされる量の大体 5 0 パーセントであった。更に、温度上昇はこれより小さいスケールの場合より有意に遅かった。水素の吸収は遅く、反応に入ってからその吸収がおおよそ停止するまで大体 1 8 時間かかった。

40

反応混合物から所定の少量を取り出し、触媒を濾過で除去し、そして揮発性物質の大部分を減圧下で除去した。得られたガラス状物質の ¹H N M R は、完全なヘキサアザイソウルツィタンのケージ骨格に 2 つのアセチル部分と 4 つのベンジル部分が結合されている 3 種

50

の可能な異性体化合物の混合物が主要な成分であることを示唆していた。これらを以下に示す：



この物質はDMF、無水酢酸及び酢酸の反応混合物中では、絶対とは言えないまでも、安定であった。目的のTADBへの遅い転化は、この部分的反応で4位と10位のベンジル基がどんな程度にも除去されないことを証明するものであった。これは、4位と10位のベンジル基は反応条件下でどんな程度にも除去されないと言う従来の結果と一致するものであった。

初めは未同定のままであった少量成分は、 ^1H NMRスペクトル(300MHz)中の δ 4.23に特性二重線を示した。粗製のガラス状物質をトルエンと水で希釈すると、少量成分化合物の水溶性が主要成分より大きいことにより、その少量成分が主要成分から分離された。この物質の単離は、N-ベンジルアセトアミドとしてのこの物質の ^1H NMRによる同定を簡単にした。この同定は、N-ベンジルアセトアミドの真正試料と比較することによって立証された。反応混合物中にこの化合物が存在することは、HBW出発物質の一部がその反応条件下で加水分解されて、同反応条件下アセチル化される遊離のベンジルアミンをもたらしただけを示唆している。この物質は水添分解反応の強力な毒であることが見いだされた。標準の反応条件下で処理されたHBWについて25グラムのスケールで行われた水添分解反応を完全に阻害するのに、0.17gのN-ベンジルアセトアミドしか必要とされなかったのである。

これらのデータは、この反応が完結まで進まなくなる場合のシナリオを示唆している。全試薬の導入と反応容器の不活性ガスによる洗気とに必要とされる時間がより長いことで、HBWが酸性媒体により加水分解される機会が多くなって、N-ベンジルアセトアミドが形成され、これが次に反応が更に進行するのを阻害した。この作用は大きなスケールでの反応の時間条件下で小さいスケールの反応を行って、同じ結果が観察されたことによって立証された。

トルエンと水による抽出でジアセチル化合物の混合物からN-ベンジルアセトアミドが大部分除去されることが見いだされたので、大量の未濃縮反応混合物をトルエンで希釈し、そして水で数回洗浄した。そのトルエン層を拭膜式蒸発器で濃縮して固体がゆっくり結晶化する粘稠な液体にした。得られた固体は、 ^1H NMR分析に基づいて、N-ベンジルアセトアミドを本質的に含んでいなかった。この固体を再び元の加水分解条件に付すと、この反応でTADBがジアセチル化合物の量に対して優れた収率で生成した。この生成物を実施例2の条件下で目的のニトロ化可能なTADFに転化させた。初めの加水分解反応は完結まで進行しなかったが、その総合的影響は収率に関しては小さかった。得られたTADFは標準法で合成されたものと区別が付かなかった。

実施例 5

4, 10 - ジベンジル - 2, 6, 8, 12 - テトラアセチル - 2, 4, 6, 8, 10, 12 - ヘキサザテトラシクロ[5.5.0.0^{5,9}.0^{3,11}]ドデカン(“TADB”)の製造

500ガロンのプフォードラー(Pfaudler)反応器(ガラスライニングされ、加圧ガスを取り扱えるように定められた反応器)中のDMF 765kgの混合物に、HBW 270kgとプロモベンゼン 7.52kgを加えた。デグッサE 101 NE/Wと表示される、水分54%の炭素担持10%パラジウム触媒 8.7kg(触媒の乾燥重量は4.00kgであった)をDMF 20Lで洗浄して水を除去し、そしてそのDMFを捨てた。この触媒をDMFで湿されている上記反応器に加えた。この混合物に無水酢酸 438kgを加えた。この容器を真空と交互にして水素で4回洗気した。洗気中に、反応器の温度が22.

1 から 23.0 まで上昇した。その反応混合物を、次に、洗気弁を介して反応器に導入された水素の圧力 60 p s i の下で攪拌した。次の 50 分間にわたって、反応温度は 52 まで上昇し、次いでその反応器のジャケットを通して冷水を循環させてその発熱を制御した。反応期間の残りの時間、温度を 55 以下に保った。その反応混合物を更に 3.5 時間攪拌した。この反応器を窒素で 3 回洗気し、次いでその反応混合物を濾過した。その固体を大体 200 L のメタノールで洗浄して目的の生成物を、エタノールと痕跡量の D M F で僅かに湿されているパラジウム触媒と共に、灰色の固体として得、これを次の反応で直接使用した。この反応により、目的の生成物約 145 k g (触媒の重さは入っていない) が得られた。

本発明は、ジニトロソ中間体の形成を回避し、簡単な C L - 20 形成法を提供する、H B I W の水添法を提供するものであることが認められるだろう。本発明は、更に、必要触媒量が現在知られている方法より少なく、それによって C L - 20 の総合製造コストを低下させる、H B I W の水添分解法を提供する。本発明は、また、目的の最終生成物を高収率で生成させる H B I W の水添分解法も提供する。

本発明は、その本質的特徴から逸脱しない範囲で他の特定の態様でも具体化することができる。本明細書に記載した態様はあらゆる点で単なる例示説明と見なされるべきものであって、限定と考えるべきではない。本発明の範囲は、従って、以上の説明ではなく、添付請求の範囲によって指定される。

フロントページの続き

(74)代理人

弁理士 内田 博

(74)代理人

弁理士 沖本 一暁

(72)発明者 ワードル, ロバート・ビー

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 3 2 1 , ローガン, ノース 1 7 7 0 イースト 1 6 3 0

(72)発明者 エドワーズ, ダブリュー・ウエイン

アメリカ合衆国ユタ州 8 4 3 3 7 , トレモントン, サウス 6 1 0 ウェスト 6 0 0

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開平 8 - 2 0 8 6 5 5 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D487/22

C07B 61/00

B01J 23/44

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)