

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5212953号
(P5212953)

(45) 発行日 平成25年6月19日(2013.6.19)

(24) 登録日 平成25年3月8日(2013.3.8)

(51) Int.Cl.		F I	
CO7D 307/33	(2006.01)	CO7D 307/32	F
CO7B 53/00	(2006.01)	CO7B 53/00	C
CO7B 57/00	(2006.01)	CO7B 57/00	3 4 6
CO7C 51/573	(2006.01)	CO7C 51/573	
CO7C 59/01	(2006.01)	CO7C 59/01	

請求項の数 8 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2010-175998 (P2010-175998)	(73) 特許権者	000201733 曾田香料株式会社 東京都中央区日本橋本町4丁目15番9号
(22) 出願日	平成22年8月5日(2010.8.5)	(74) 代理人	100104950 弁理士 岩見 知典
(62) 分割の表示	特願2000-124617 (P2000-124617) の分割	(72) 発明者	和田 繁 千葉県野田市船形1573-4 曾田香料株式会社野田支社内
原出願日	平成12年4月25日(2000.4.25)	(72) 発明者	伊藤 信彦 千葉県野田市船形1573-4 曾田香料株式会社野田支社内
(65) 公開番号	特開2010-285449 (P2010-285449A)	(72) 発明者	山上 康寿 千葉県野田市船形1573-4 曾田香料株式会社野田支社内
(43) 公開日	平成22年12月24日(2010.12.24)		
審査請求日	平成22年8月30日(2010.8.30)		
(31) 優先権主張番号	特願平11-124056		
(32) 優先日	平成11年4月30日(1999.4.30)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性 γ -ラク톤の製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(±) - -ラク톤を水または水に可溶性溶媒との混合溶媒中で無機アルカリを用いて加水分解し、(±) - -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩を生成せしめた後、水と分離可能な有機溶媒の存在下に、使用した無機アルカリに対して1当量以上の無機酸で中和して(±) - -ヒドロキシアルカン酸を有機溶媒相に抽出する工程、(±) - -ヒドロキシアルカン酸が存在する有機溶媒相へ光学活性 - フェニルエチルアミンを加え、必要に応じて水に可溶性有機溶媒を添加し、難溶性の光学活性 - ヒドロキシアルカン酸 - フェニルエチルアミン塩を結晶として晶析させる工程、得られた結晶を酸で複分解反応して光学活性 - ヒドロキシアルカン酸とするか、アルカリを用いて複分解反応し光学活性 - ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩とした後酸で光学活性 - ヒドロキシアルカン酸とする工程、脱水環化反応して光学活性 - ラク톤に変換する工程からなる光学活性 - ラク톤の製造法であって、(±) - -ラク톤に対して、光学活性 - フェニルエチルアミンを0.3~0.7当量使用する光学活性 - ラク톤の製造法。

【請求項2】

前記水と分離可能な有機溶媒が、エーテル、トルエン、酢酸エチル、ヘキサン、シクロヘキサン、またはこれらの任意の割合の混合物である請求項1記載の光学活性 - ラク톤の製造法。

【請求項3】

前記(±) - -ラク톤の構成炭素数が9から12である請求項1または2に記載の光

学活性 - ラクトンの製造法。

【請求項 4】

前記水に可溶性な溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、エチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサンまたはこれらの任意の割合の混合物からなる請求項 1 から 3 のいずれかに記載の光学活性 - ラクトンの製造法。

【請求項 5】

前記無機アルカリが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化カルシウムまたはこれらの任意の割合の混合物からなる請求項 1 から 4 のいずれかに記載の光学活性 - ラクトンの製造法。

10

【請求項 6】

前記中和用の無機酸が、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸またはこれらの任意の割合の混合物からなる請求項 1 から 5 のいずれかに記載の光学活性 - ラクトンの製造法。

【請求項 7】

前記無機アルカリの使用量が、(±) - - ラクトンに対して、0.7 当量以上である請求項 1 から 6 のいずれかに記載の光学活性 - ラクトンの製造法。

【請求項 8】

前記無機アルカリの使用量が(±) - - ラクトンに対して 0.7 ~ 1.0 当量の場合は前記中和用の無機酸の使用量が(±) - - ラクトンに対して 0.3 ~ 1.0 当量であり、前記無機アルカリの使用量が(±) - - ラクトンに対して 1.0 当量を超える場合は前記中和用の無機酸の使用量が(±) - - ラクトンに対して 0.3 ~ 1.0 当量に(±) - - ラクトンに対して過剰な無機アルカリに対して 1.0 当量を足した量である請求項 1 から 7 のいずれかに記載の光学活性 - ラクトンの製造法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性 - ヒドロキシアルカン酸を用いる光学活性 - ラクトンの製造法に関するものである。

【背景技術】

30

【0002】

従来、光学活性 - ラクトンを取得する方法として、(±) - ヒドロキシウンデカン酸に光学活性 - フェニルエチルアミンを作用させジアステレオマー塩を調製し、分離精製して難溶性のジアステレオマー塩を得た後、複分解、脱水環化処理する方法が知られている(特許文献 1 参照。)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献 1】特開昭 55 - 043053 号公報

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

しかしながら、上記の方法で使用される(±) - - ヒドロキシウンデカン酸は不安定であり、そのもの自身酸触媒としての作用で(±) - - ウンデカラクトンが副生してしまいジアステレオマー塩の収率が低下するという問題を有していた。また、この方法では(±) - - ヒドロキシウンデカン酸に対して等モルの光学活性 - フェニルエチルアミンを作用させており、純粋な難溶性塩を得るためには 3~5 回の再結晶を繰り返すという煩雑な操作を必要とし、未だ十分な方法であるとは言えない。また、 - ヒドロキシウンデカン酸以外の炭素数の異なるラクトンについては何等言及されていない。

【0005】

50

本発明の目的は、(±)- α -ラク톤を出発原料に用い、副反応を抑制し、反応収率を向上させるとともに、製造工程を短縮し、効率よく簡便に光学活性 α -ラク톤を製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明によれば、上記目的は、(±)- α -ラク톤を水または水に可溶性な溶媒との混合溶媒中で無機アルカリを用いて加水分解し、(±)- α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩を生成せしめた後、水と分離可能な有機溶媒の存在下に、使用した無機アルカリの当量以上の無機酸で中和して(±)- α -ヒドロキシアルカン酸を有機溶媒相に抽出する工程、(±)- α -ヒドロキシアルカン酸が存在する有機溶媒相へ好ましくは0.3~0.7当量の光学活性 α -フェニルエチルアミンを加え、必要に応じて水に可溶性な有機溶媒を添加し、難溶性の光学活性 α -ヒドロキシアルカン酸 α -フェニルエチルアミン塩を結晶として晶析させる工程、得られた結晶を複分解するために酸処理あるいはアルカリ-酸処理して光学活性 α -ヒドロキシアルカン酸とした後、脱水環化反応して光学活性 α -ラク톤に変換する工程からなる光学活性 α -ラク톤の製造法により達成される。

10

【0007】

すなわち、(±)- α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩を生成せしめた後、水と分離可能な有機溶媒の存在下に、使用した無機アルカリの当量以上の無機酸で中和して(±)- α -ヒドロキシアルカン酸を有機溶媒相に抽出することにより不安定な(±)- α -ヒドロキシアルカン酸の単離が不要となり、また、水と分離可能な有機溶媒に対して溶解性の(±)- α -ヒドロキシアルカン酸を共存させることにより(±)- α -ヒドロキシアルカン酸の一方の鏡像体が光学活性 α -フェニルエチルアミンと難溶性塩を形成し、光学純度の高い難溶性塩をより高い収率で取得することができる。しかも、分割剤である光学活性 α -フェニルエチルアミンが従来法のほぼ半量で目的が達せられるという利点が生ずる。そして、得られた難溶性塩を再結晶で分離後、得られた結晶を複分解反応するために酸処理あるいはアルカリ-酸処理して光学活性 α -ヒドロキシアルカン酸とした後、脱水環化反応させることにより収率良く高い光学純度で光学活性 α -ラク톤を製造することができる。

20

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、光学活性な α -ラク톤を、副反応を抑制し反応収率を向上させるとともに、製造工程を短縮し、効率よく簡便に光学分割することによって得ることができる。

30

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明の光学活性 α -ラク톤の製造法で用いられる光学分割法においては、(±)- α -ラク톤は光学異性体の混合物であれば特にその純度の制限はなく、どちらかの異性体が多く含まれたものであっても使用することが可能である。また、光学分割の後に濾過濾液から回収される α -ラク톤、 α -ヒドロキシアルカン酸、 α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩、 α -ヒドロキシウンデカン酸 α -フェニルエチルアミン塩あるいはこれらの混合物は再度本発明の光学活性 α -ラク톤の製造に利用することもできる。すなわち、濾液を酸で中和後溶媒抽出により α -ラク톤、 α -ヒドロキシアルカン酸あるいはこれらの混合物として回収し、これを溶媒回収した残渣あるいは抽出液そのものを本発明の製造法の原料とするものである。この際、 α -ラク톤、 α -ヒドロキシアルカン酸あるいはこれらの混合物は光学純度的にはどちらかの異性体が多く含まれており有効な原料となりうる。

40

【0010】

また、原料の(±)- α -ラク톤は、本発明で使用される溶媒であらかじめ希釈して溶液としてアルカリ加水分解に使用することも可能である。

【0011】

50

本発明の光学活性 α -ラク톤の製造法で用いられる光学分割法においては、 (\pm) - α -ラク톤をアルカリ加水分解して得られる (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩を調製するために用いられる無機アルカリは、 α -ラク톤を加水分解できるものであれば特に限定されることはないが、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が好ましく用いられ、これらの二種以上を併用してもよい。

【0012】

無機アルカリの使用量は、 α -ラク톤に対して好適には0.7当量以上でありより好ましくは1~10当量更に好ましくは1~3当量の範囲で用いられる。

【0013】

また、本発明で用いられる加水分解に使用される溶媒は、水または水に可溶性溶媒との混合溶媒であれば特に限定されることはなく、水に可溶性溶媒として、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、チレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテルおよび1,4-ジオキサン等があげられ、これらの一種または二種以上の任意の割合からなる混合溶媒が用いられる。

【0014】

また、本発明で用いられる無機酸の種類は、 (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩を中和するものであれば特に限定されることはないが、塩酸、硫酸、リン酸、および硝酸のごとき鉱酸の一種または二種以上が好ましく用いられる。その使用量は (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩に対して好ましくは0.3~1当量に (\pm) - α -ラク톤のアルカリ加水分解に使用される理論量以外の残存するアルカリを中和するのに必要な量を加えた量が望ましく、過剰の (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩または過剰の (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸を用いた溶媒に対して大きな溶解性を有するような形で溶液に留めておくように設定することが好ましい。

さらに、本発明で用いられる (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸を抽出するために用いられる溶媒としては、水と分離する有機溶媒であり、 (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸と光学活性 α -フェニルエチルアミンの難溶性塩を晶析しやすく、かつ光学活性 α -フェニルエチルアミンと塩を形成していない α -ヒドロキシアルカン酸を溶液中に保留する効果のあるものであれば特に限定されることはなく、具体的にはエーテル、トルエン、酢酸エチル、ヘキサン、シクロヘキサンまたはこれらの任意の割合の混合物が好ましく用いられる。

【0015】

また、本発明で用いられる (\pm) - α -ラク톤に対する光学活性 α -フェニルエチルアミンの使用量は、0.3~0.7当量であり、好ましくは0.4~0.6当量である。本発明では、実際的には0.3当量より少ない量で光学活性 α -フェニルエチルアミンを使用すると、母液に α -ヒドロキシアルカン酸が多量に存在する結果となる。また、0.7当量を超えて使用した場合は、本発明の意義が薄れる。

【0016】

本発明においては、このような分割剤を作用させることにより、 $(+)$ - α -ヒドロキシアルカン酸と $(-)$ - α -ヒドロキシアルカン酸に、それぞれ対応するジアステレオマー塩が形成される。例えば、分割剤として $(-)$ - α -フェニルエチルアミンを用いた場合には $(+)$ - α -ヒドロキシアルカン酸・ $(-)$ - α -フェニルエチルアミン塩および $(-)$ - α -ヒドロキシアルカン酸・ $(-)$ - α -フェニルエチルアミン塩が生成する。

【0017】

また、本発明で使用される溶媒としては、 (\pm) - α -ヒドロキシアルカン酸と光学活性 α -フェニルエチルアミンの難溶性塩を晶析しやすく、かつ光学活性 α -フェニルエチルアミンと塩を形成していない α -ヒドロキシアルカン酸または α -ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩をよく溶かす溶媒であれば特に限定されることはないが、水または水に可溶性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、

10

20

30

40

50

テトラヒドロフラン、エチレングリコール、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、1,4-ジオキサン等との任意の割合からなる混合溶媒が好ましい。

【0018】

得られた難溶性塩は必要に応じて再結晶を行ない光学純度をあげることができる。得られた塩は酸またはアルカリを用いた複分解反応で光学活性 - ヒドロキシアルカン酸または光学活性 - ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩に誘導する。そして、光学活性 - ヒドロキシアルカン酸アルカリ塩に関しては、無機酸で酸性化して光学活性 - ヒドロキシアルカン酸に誘導する。得られた光学活性 - ヒドロキシアルカン酸を脱水環化反応させることにより光学活性 - ラクトンを短工程で効率よく取得することができる。

10

【0019】

脱水環化反応には、ヒドロキシ酸のラクトン化に用いられる通常の条件が好ましい。すなわち、硫酸などの無機酸あるいはパラトルエンスルホン酸などの有機酸を一種あるいは二種以上の混合物として添加し反応するもので、この際に生成する水をトルエンなどの溶媒を使用して共沸除去することもできるが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、減圧蒸留などの加熱減圧条件では酸を添加しなくとも目的のラクトンが留出物として得られることもある。

【実施例】

【0020】

(光学純度の分析方法)

20

得られた光学活性 - ヒドロキシアルカン酸 - フェニルエチルアミン塩および光学活性 - ラクトンについては、以下のようにその光学純度を確認した。光学活性ラクトンは、ガスクロマトグラフィーを用いてカラムChiralDEX G-TA0、2.5mm x 2.0m(astec社製)により分析した。炭素数9から11については、注入口温度170度、検出器温度170度、オープン温度130度恒温、スプリット比1:100、サンプル注入量5%ヘキサン溶液として数マイクロリットル、炭素数12については注入口温度170度、検出器温度170度、オープン温度120度から140度へ1度/分昇温、スプリット比1:100、サンプル注入量5%ヘキサン溶液として数マイクロリットル、という分析条件で実施した。光学活性 - ヒドロキシアルカン酸 - フェニルエチルアミン塩は硫酸水で酸性化して複分解し、得られた光学活性 - ヒドロキシアルカン酸をトルエン抽出し、溶媒回収後減圧蒸留により脱水環化反応をして光学活性 - ラクトンにし、その後同様にしてガスクロマトグラフィー分析を行なった。

30

【0021】

(実施例1)

光学活性(R)-(+)-デカラクトンの製造水酸化ナトリウム105.7g(2.643mol)と水955gの溶液を60に加熱し、その水溶液に(±)-デカラクトン300g(1.762mol)を滴下し、1時間攪拌した。内温20に冷却後、酢酸エチル818g添加した。引き続き同温度にて20wt%硫酸691g(1.410mol)を添加した。分液して水層を除去後、メタノール273g、(-)-フェニルエチルアミン106.8g(0.881mol)を添加後、-5~-10に冷却した。析出した結晶を濾過し、光学活性(S)-(-)-フェニルエチルアンモニウム - ヒドロキシデカノエーtertを得た。この塩を硫酸で複分解した後、減圧蒸留してラクトン化して、(R)-(+)-デカラクトン81.7gを得た。光学純度は86%e.e.、収率は - デカラクトンのラセミ体半量に対して54%であった。

40

【0022】

(実施例2)

光学活性(R)-(+)-ドデカラクトンの製造水酸化ナトリウム6.0g(0.15mol)と水54.2gの溶液を60に加熱し、その水溶液に(±)-ドデカラクトン19.8g(0.1mol)を滴下し、1時間攪拌した。内温30に冷却後、トルエン84g、メタノール8.4gを添加した。引き続き同温度にて20wt%硫酸39.2g(0.08mol)を添加した。分液して水層を除去した後、(-)-フェニルエチルアミン6.1g(0.05mol)を添加後、5~10に冷却した。

50

析出した結晶を遠心濾過し、光学活性(S) - (-) - フェニルエチルアンモニウム -
ヒドロキシドデカノエート21.8gを得た。これを硫酸で複分解させた後、減圧蒸留してラ
クトン化して、(R) - (+) - ドデカラクトン6.38gを得た。光学純度は79% e.e.、
収率は - ドデカラクトンのラセミ体半量に対して65%であった。

フロントページの続き

(72)発明者 長谷部 昭雄

千葉県野田市船形1573-4 曾田香料株式会社野田支社内

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特開昭55-043053(JP,A)

特開平07-242589(JP,A)

特開平08-182498(JP,A)

特開平06-319589(JP,A)

日本化学会(編),有機合成IV-酸・アミノ酸・ペプチド-,丸善株式会社,1992年,実験
化学講座第4版第22巻,pp.86-87

野平博之 他,1C110 ジャスミンラク톤の光学分割とその香気特性,日本化学会講演予
稿集II,1994年,p.728

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D309/00-315/00

C07B 53/00

C07B 57/00

C07C 51/573

C07C 59/01

CAplus/REGISTRY(STN)