(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3657298号
(P3657298)
(45)発行日　平成17年6月8日(2005.6.8)　(24)登録日　平成17年3月18日(2005.3.18)

| (51)Int.Cl.[7] | F I |
|---|---|
| C07C 33/02 | C07C 33/02 |
| C07C 27/02 | C07C 27/02 |
| // C07M 9:00 | C07M 9:00 |

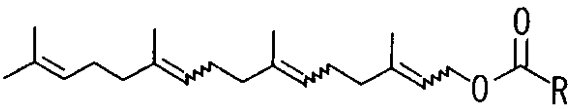
請求項の数 1　(全 17 頁)

(21)出願番号　特願平6-298857
(22)出願日　平成6年11月8日(1994.11.8)
(65)公開番号　特開平8-133999
(43)公開日　平成8年5月28日(1996.5.28)
審査請求日　平成13年8月3日(2001.8.3)

(73)特許権者　000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津１６２１番地
(72)発明者　森　俊樹
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町２番２８号
株式会社クラレ内
(72)発明者　佐藤　純子
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町２番２８号
株式会社クラレ内
(72)発明者　福本　隆司
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町２番２８号
株式会社クラレ内
(72)発明者　中尾　公三
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町２番２８号
株式会社クラレ内
最終頁に続く

(54)【発明の名称】ゲラニルゲラニオールの製造方法

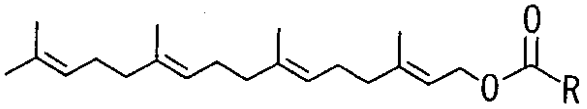
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）
【化１】



（１）

（式中、Ｒは置換基を有していても良い芳香族基又は炭素数が７以上の高級脂肪族基を表し、波線は二重結合の立体が規制されていないことを表す）
で表される１種又は２種以上の二重結合がシス体であるエステル体の１種以上と、
式（２）

【化２】

　　（２）

（式中、Ｒは前記定義のとおりである）
で表されるエステル体との混合物から、晶析により式（２）で表されるエステル体を選択的に得、次いで該エステル体を加水分解することを特徴とする３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカー２Ｅ，６Ｅ，１０Ｅ，１４－テトラエノールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【産業上の利用分野】

本発明は、３，７，１１，１５－テトラメチルヘキサデカー２Ｅ，６Ｅ，１０Ｅ，１４－テトラエノール（以下、ゲラニルゲラニオールと称する）の製造方法に関する。

【０００２】

ゲラニルゲラニオールは医薬品であるビタミンＫ２やトコトリエノールの製造原料として使用されている。

【０００３】

【従来の技術】

従来、ゲラニルゲラニオールの製造方法としては、（１）ファルネシルアセトンにトリアルキルフォスホノアセテートを作用させ、さらに水素化アルミニウムで還元して得る方法（SYNLETT　783 (1993)）、（２）ゲラニルｐ－トシルスルホンと８－ブロモゲラニルアセテートをカップリングし、さらに金属リチウムとアミンで脱スルホン化を行うことによって製造する方法（特開昭５４－５５５０６号公報）などが知られている。

【０００４】

【発明が解決しようとする課題】

これらの方法で合成されるゲラニルゲラニオールは、炭素骨格が同じで１種あるいは２種以上の二重結合がシス体である化合物を含んだ混合物の形で得られる。このため、工業的に利用価値がある二重結合がすべてトランス体であるゲラニルゲラニオールを純粋な形で得るためには、精密蒸留やカラムクロマトグラフィーなどによる精製を行う必要がある。しかし、沸点が高いうえに熱的に不安定なアリルアルコール構造を有するゲラニルゲラニオールの精密蒸留は極めて難しい。また、カラムクロマトグラフィーなどによる精製には、多量な溶剤およびシリカゲルなどの充填剤を必要とするだけでなく、添加溶剤の調製や順次溶出してくる展開液の分析値により展開液を区別して個々に溶剤を除去しなければならないなど、操作が極めて煩雑であり、工業的実施には適さない。

【０００５】

本発明の目的は、上記問題点を解消して、ビタミンＫ２やトコトリエノールの製造原料であるゲラニルゲラニオールを容易にかつ工業的に製造することにある。

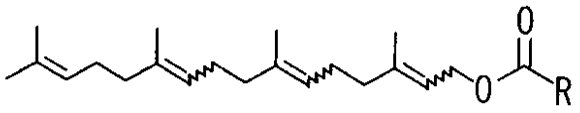
【０００６】

【課題を解決するための手段】

上記目的は、本発明によれば、
式（１）

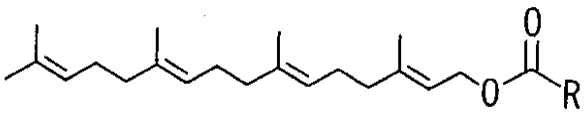
【０００７】

【化３】



（１）

【０００８】
（式中、Ｒは置換基を有していても良い芳香族基又は炭素数が７以上の高級脂肪族基を表し、波線は二重結合の立体が規制されていないことを表す）
で表される１種又は２種以上の二重結合がシス体であるエステル体の１種以上と、
式（２）
【０００９】
【化４】



（２）

【００１０】
（式中、Ｒは前記定義のとおりである）
で表されるエステル体との混合物から、晶析により式（２）で表されるエステル体を選択的に得、次いで該エステル体を加水分解することによって達成される。
【００１１】
まず、式（１）、式（２）の化合物について詳しく説明する。式（１）、式（２）におけるＲは、置換基を有していても良い芳香族基又は炭素数が７以上の高級脂肪族基を表す。芳香族基としては、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、ピリジン環、フラン環などが例示される。これらの芳香族基は置換基を有していても良く、その置換基の具体例は、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、ｉ－プロピル基、ｎ－ブチル基、ｔ－ブチル基などの低級アルキル基；塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；ヒドロキシカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基；アセチルなどのアルキルカルボニル基；ベンゾイルなどのアリールカルボニル基；メトキシ基、エトキシ基などのアルコキシ基；ニトリル基；ニトロ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基などのアルキルスルホニル基；ｐ－トシルスルホニル基、フェニルスルホニル基などのアリールスルホニル基；アミノ基；ジメチルアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基などのアルキルアミノ基；水酸基などである。芳香族基はこれらの置換基を一つもしくは二つ以上有することができる。
【００１２】
また、炭素数が７以上の高級脂肪族基としては、ｎ－ヘプチル基、ｎ－オクチル基、ｎ－ノニル基、ｎ－デカニル基、ｎ－ウンデカニル基、ｎ－ドデカニル基、ｎ－トリデカニル基、ｎ－テトラデカニル基、ｎ－ペンタデカニル基、ｎ－ヘキサデカニル基、ｎ－オクタデカニル基、ｎ－ノナデカニル基、ｎ－エイコサニル基、ｎ－エイコサウンデカニル基などのアルキル基；１－デセニル基、８－ヘキサデセニル基、８，１１－ヘプタデカジエニル基などのアルケニル基；１－ウンデキニル基などのアルキニル基などが例示される。
【００１３】
式（２）におけるＲが置換基を有しても良い芳香族基である場合の化合物の具体例としては、安息香酸ゲラニルゲラニル、１－ナフチルカルボン酸ゲラニルゲラニル、３－ナフチルカルボン酸ゲラニルゲラニル、９－アントラセンカルボン酸ゲラニルゲラニル、トリル酸ゲラニルゲラニル、ｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニル、ｏ－ヒドロキシカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－フェニルカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－メトキシ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｍ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｏ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｍ，ｍ－

ジニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－フェニルスルホニル安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－メチルスルホニル安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－ジメチルアミノ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－アミノ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－シアノ安息香酸ゲラニルゲラニル、ｐ－ヒドロキシ安息香酸ゲラニルゲラニル、ニコチン酸ゲラニルゲラニル、２－フリルカルボン酸ゲラニルゲラニルなどが示される。

【００１４】

また、Ｒが高級脂肪族基である場合の化合物としては、オクタン酸ゲラニルゲラニル、ラウリル酸ゲラニルゲラニル、ミリスチン酸ゲラニルゲラニル、ステアリン酸ゲラニルゲラニル、オレイン酸ゲラニルゲラニル、リノレイン酸ゲラニルゲラニル、１１－ウンデセン酸ゲラニルゲラニル、１１－ウンデキン酸ゲラニルゲラニルなどが例示される。

【００１５】

式（１）および式（２）で表される化合物の混合物から式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体を選択的に得るために、該混合物を晶析に付する。この晶析に使用される溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ｎ－ブタノール、メチルセルソルブなどのアルコール系溶剤、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ヘプタンなどの脂肪族炭化水素系溶剤、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶剤、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系溶剤、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶剤、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、メチルｔ－ブチルエーテルなどのエーテル系溶剤を例示することができる。これらの中で晶析に最も適した溶剤は、晶析する混合物の溶解性や溶剤の使用量、ろ過温度などを考慮しながら選出されるが、通常使用されるのは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノールなどのアルコール系溶剤、ｎ－ヘキサンなどの脂肪族炭化水素系溶剤、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶剤である。

【００１６】

また場合によってはこれら溶剤を適当な比率で混合して使用しても良い。溶剤の使用量は晶析する混合物の重量に対して１／３倍重量～１００倍重量の範囲で用いられる。溶剤の種類や使用量によって晶析される混合物が溶剤に溶解しにくい場合には加熱し、溶解させることもできる。この場合、室温から溶剤沸点温度の範囲で加熱する。

【００１７】

晶析する混合物が溶剤に溶解後、徐々に晶析溶液を冷却することにより結晶を析出させる。この際、冷却の途中で、結晶させたい化合物の結晶を種結晶として少量添加すると、より純度の高い結晶が得られる場合がある。

【００１８】

析出した結晶を、ろ紙、ろ布あるいはグラスフィルターなどを用いたろ過操作により結晶とろ液に分ける。ろ過は目的とする結晶が溶液から析出する温度で実施してもかまわないが、これよりもさらに－１～－５０℃ほど低い温度で実施することにより、より多くの結晶を得ることができる。

【００１９】

これらの晶析操作により、目的とする式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体は通常、結晶側もしくは溶液側に濃縮される。なお、一度の晶析操作で目的とする純度に達しない場合は、同様な晶析操作を繰り返すことにより、純度を高めることができる。

【００２０】

晶析操作によって得られた式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体は、加水分解によってゲラニルゲラニオールへと容易に変換できる。この加水分解は、一般に実施されるエステルの加水分解と同様な条件で実施する。すなわち、式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体と０．５倍重量～２００倍重量のメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなどのアルコール系有機溶剤中、式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体に、等モルから１０倍モル程度の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、あるいは水酸化バリウムなどのアルカリ性金属化合物を０．５％～５０％程度含有する水溶液を加えて行われる。加水分解反応は、０～１５０

℃、好ましくは２０～８０℃の範囲で行われ、反応時間としては通常、１分から５時間程度の範囲で反応が完結する。

【００２１】

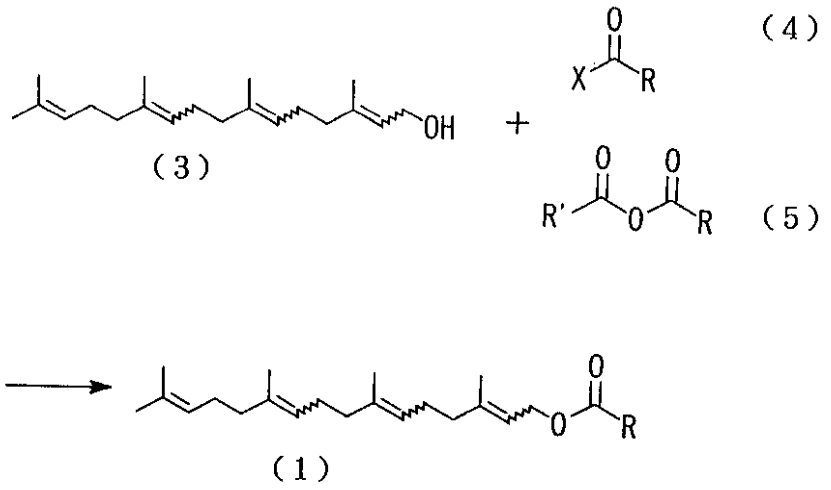
反応後、使用したアルコール系有機溶媒と等重量～１０倍重量の水およびトルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテルなどの有機溶剤を反応液に加えて分液し、有機層を水洗後、溶剤を除去し、さらに減圧蒸留することにより目的とするすべての二重結合がＥ体であるゲラニルゲラニオールが高純度で得られる。なお、式（２）においてＲが高級脂肪族基である化合物を加水分解した場合、この加水分解の後処理で溶液が石鹸状となり、分液不良となることがある。この場合、加水分解の反応溶液にはメタノールを使用し、最小限の水を用いて加水分解を行い、ヘキサンなどの脂肪族溶剤などで抽出を繰り返すことにより、目的物を得る。

【００２２】

本発明において、式（１）および式（２）で表される化合物の混合物は、前出のSYNLETT 783(1993) 又は特開昭５４－５５５０６号公報に記載の反応方法にしたがって、式（３）（式中、波線は前記定義のとおりである）で表される１種又は２種以上の二重結合がシス体であるアルコール化合物とゲラニルゲラニオールとの混合物を得、次いで該混合物を式（４）（式中、Ｒは前記定義のとおりであり、Ｘはハロゲン原子、水酸基などを表す）もしくは式（５）（式中、Ｒは前記定義のとおりであり、Ｒ′はＲと同じ置換基であるか又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｔ－ブチルなどの低級アルキル基を表す）で表されるカルボン酸誘導体と反応させることにより製造できる。

【００２３】

【化５】




【００２４】

この反応は、式（４）においてＸが塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子であるカルボン酸誘導体、又は式（５）で表されるカルボン酸誘導体を用いる場合、これらの化合物を式（３）で表されるアルコール化合物とゲラニルゲラニオールとの混合物に対して等モル～３倍モル量使用し、該混合物に対して等重量～２００倍重量のベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサンなどの有機溶剤中、式（４）の化合物に対して等モル以上のトリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどのアミン化合物の存在下、０～１００℃の温度範囲で実施される。

【００２５】

また式（４）においてＸが水酸基であるカルボン酸誘導体を用いる場合、反応は式（３）

で表されるアルコール化合物とゲラニルゲラニオールとの混合物に対して式（４）で表されるカルボン酸誘導体を等モルから３倍モル量使用し、エステル化剤としてヨウ化１－メチル－２－クロロピリジニウム塩、塩化Ｎ，Ｎ－ジメチルクロロイミニウム塩などを式（４）の化合物に対して等モル以上使用し、該混合物に対して等重量から２００倍重量のベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドンなどの有機溶剤中、式（４）の化合物に対して等モル以上のトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどのアミン化合物の存在下、０～１００℃の温度範囲で行われる。

【００２６】

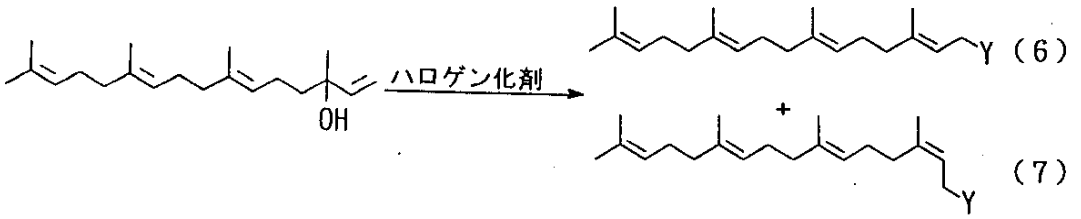
これらの反応の後処理は、水を入れて反応を停止後、ヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、塩化メチレンなどの抽出溶剤で目的物を抽出し、希塩酸水、水、さらに重曹水などで洗浄後、溶媒を除去すればよい。得られた式（１）および式（２）で表される化合物の混合物は、粗な状態で本発明の原料として使用することができる。

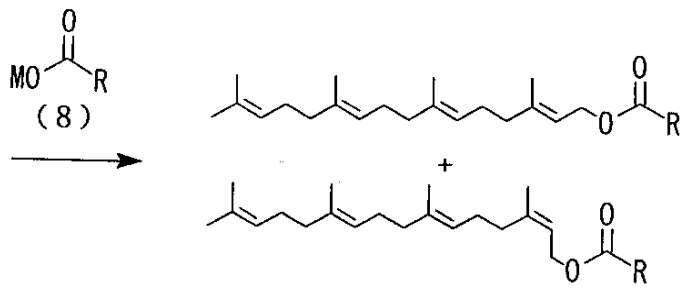
【００２７】

さらに、式（１）および式（２）で表される化合物の混合物は、３，７，１１，１５－テトラメチル－ヘキサデカ－１，６Ｅ，１０Ｅ，１４Ｅ－テトラエン－３－オール（以下、ゲラニルリナロールと称する）から次のような方法でも合成できる。すなわちゲラニルリナロールにハロゲン化剤を作用させて式（６）（Ｙは、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子を表す）で表されるハロゲン化合物と式（７）（Ｙは前記定義のとおりである）で表されるハロゲン化合物の混合物とし、さらにこのものに式（８）で示されるカルボン酸金属塩（式中、Ｒは前記定義のとおりであり、Ｍはナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属を表す）を作用させることにより製造することができる。

【００２８】

【化６】




【００２９】

ハロゲン化の方法は、ゲラニルリナロールに対して等重量～２００倍重量のベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサンなどの有機溶剤中、ゲラニルリナロールに対して１／３モル～２倍モル量の三塩化リン、三臭化リン、三ヨウ化リン、五塩化リン、塩化チオニル、臭

化チオニル、塩化オキサリルなどのハロゲン化剤を－２０～６０℃の温度範囲で作用させればよい。

【００３０】

ハロゲン化剤として塩化チオニル、臭化チオニル、塩化オキサリルなどを使用する場合、ハロゲン化剤と等モル以上のトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジンなどを使用すると良い結果が得られる場合がある。後処理は、水を加えて反応を停止後、トルエン、ｎ－ヘキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、塩化メチレンなどの抽出溶剤を加えて目的物を抽出し、さらに有機層を水、重曹水などで洗浄後、溶剤を除去することによって行われる。

【００３１】

得られた式（６）および式（７）で表されるハロゲン化合物の混合物は、式（８）で表されるカルボン酸金属塩を作用させることにより式（１）で表されるエステル体と式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体の混合物とすることができる。このエステル化反応は、ベンゼン、トルエン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ｎ－ペンタン、テトラヒドロフラン、イソプロピルエ－テルなどの溶剤を式（６）および式（７）で表されるハロゲン化合物に対して１／２重量～２００倍重量用い、式（６）および式（７）で表されるハロゲン化合物に対して０．２～１０モル％量の塩素化ｎ－テトラブチルアンモニウム、臭素化ｎ－テトラブチルアンモニウム、ヨウ素化ｎ－テトラブチルアンモニウム、塩素化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭素化ステアリルトリメチルアンモニウム，ヨウ素化ステアリルトリメチルアンモニウムなどの相間移動触媒存在下、４０～１５０℃の温度範囲で行うことができる。

【００３２】

式（８）で表されるカルボン酸金属塩の使用量は、式（６）および式（７）で表されるハロゲン化合物に対して等モル～３倍モルである。後処理は、室温まで冷却後、水を加え、トルエン、ｎ－ヘキサン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテル、塩化メチレンなどの抽出溶剤を加えて目的物を抽出し、さらに有機層を希塩酸、水、重曹水などで洗浄後、溶剤を除去することによって行われる。このようにして得られた式（１）および式（２）で表されるエステル体の混合物は、粗な状態で本発明の原料として使用することができる。

【００３３】

【実施例】

以下に、実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。

【００３４】

実施例１　ステアリン酸ゲラニルゲラニルの晶析１

ステアリン酸ゲラニルネリル（２４．４％純度：１６．３５ｇ）とステアリン酸ゲラニルゲラニル（６０．３％純度：４０．４ｇ）の混合物６７．０ｇに、２６℃でエタノール５１２ｇを入れて撹拌溶解した。その後ゆっくり冷却し、１０℃でステアリン酸ゲラニルゲラニルの種結晶を少量添加して結晶を析出させ、さらに２．７℃まで冷却した。その後同温度でろ過し、ケーキを少量の冷却したエタノールでリンスしてろ液に加えた。得られたケーキを室温まで昇温後減圧下乾燥し、３５．８ｇの油状分を得た。このものを高速液体クロマトグラフィーで分析したところ、ステアリン酸ゲラニルゲラニル８７．２％純度：３１．２ｇ、ステアリン酸ゲラニルネリル１０．６％純度：３．７８ｇを含んでいた。

またろ液を濃縮したところ、２８．１３ｇの油状分を得た。このものは、ステアリン酸ゲラニルゲラニル３１．６％純度：８．９ｇ、ステアリン酸ゲラニルネリル４４．２％純度：１２．４４ｇを含んでいた。

（ステアリン酸ゲラニルゲラニルのＨＰＬＣ分析条件）

カラム：Ｌｉｃｒｏｓｏｒｂ　Ｓｉ－６０　２５０ｍｍ×４ｍｍ

溶媒：メチルｔ－ブチルエーテル／イソオクタン＝１．５／９８．５、　０．５ｍｌ／ｍｉｎ

検出：２１０ｎｍＵＶ検出
内部標準物質：ジフェニル
【００３５】
実施例２　ステアリン酸ゲラニルゲラニルの晶析２
実施例１で得られた油状分３５．８ｇに、エタノール４５０ｇを加え、実施例１と同様な操作で晶析することにより、ケーキとして油状分２６．６７ｇ（ステアリン酸ゲラニルゲラニル９６％純度：２５．６１ｇ、ステアリン酸ゲラニルネリル１．６％純度：０．４１８ｇ）と、ろ液として油状分１２．０ｇ（ステアリン酸ゲラニルゲラニル４６．０％純度：５．５２ｇ、ステアリン酸ゲラニルネリル２７．５％純度：３．３０ｇ）が得られた。なお、このケーキの油状分は１１．４℃～１２℃で結晶化した。
（ケーキのステアリン酸ゲラニルゲラニルＮＭＲデータ）
NMR δ(300MHz, CDCl3):
０．８９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｓ，３０Ｈ），１．６１（ｓ，９Ｈ），１．６８（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．９８－２．１５（ｍ，１２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），５．１１（ｍ，３Ｈ），５．３２（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）
【００３６】
実施例　３～１３
実施例１と同様な操作で各種化合物の晶析を行い、得られた結果を表１～４に示した。また表５には、各実施例で得られたケーキ分の結晶化温度とＮＭＲデータを示した。
【００３７】
【表１】

【００３８】
【表２】

(表１)

| NO. | 晶析前化合物量<br>成分内容および量 | 晶析溶剤量<br>ろ過温度 | ケーキ量<br>成分内容および量 | ろ液量<br>成分内容および量 |
|---|---|---|---|---|
| 3 | ２３．４０ｇ<br>パルミチン酸ゲラニルネリル<br>２８．４%純度：６．６５ｇ<br>パルミチン酸ゲラニルゲラニル<br>５７．９%純度：１３．５５ｇ | トルエン<br>６８ｇ<br>－２５℃ | １１．０ｇ<br>パルミチン酸ゲラニルネリル<br>１６．９%純度：３．４８ｇ<br>パルミチン酸ゲラニルゲラニル<br>６７．８%純度：８．１３ｇ | １３．５ｇ<br>パルミチン酸ゲラニルネリル<br>２３．５%純度：３．１７ｇ<br>パルミチン酸ゲラニルゲラニル<br>４０．０%純度：５．４０ｇ |
| 4 | ２４．０ｇ<br>ミリスチン酸ゲラニルネリル<br>３６．７%純度：８．８０ｇ<br>ミリスチン酸ゲラニルゲラニル<br>５５．０%純度：１３．２０ｇ | エタノール<br>１００ｇ<br>－１０℃ | １４．９ｇ<br>ミリスチン酸ゲラニルネリル<br>３０．９%純度：４．６０ｇ<br>ミリスチン酸ゲラニルゲラニル<br>５９．０%純度：８．８０ｇ | １０．２ｇ<br>ミリスチン酸ゲラニルネリル<br>３９．２%純度：４．００ｇ<br>ミリスチン酸ゲラニルゲラニル<br>４１．２%純度：４．２０ｇ |
| 5 | １１．５５ｇ<br>ラウリン酸ゲラニルネリル<br>３８．１%純度：４．４０ｇ<br>ラウリン酸ゲラニルゲラニル<br>４６．７%純度：５．３９ｇ | n-ヘキサン<br>５０ｇ<br>－４０℃ | ３．１０ｇ<br>ラウリン酸ゲラニルネリル<br>２６．８%純度：０．８３ｇ<br>ラウリン酸ゲラニルゲラニル<br>６７．７%純度：２．１ｇ | ７．２１ｇ<br>ラウリン酸ゲラニルネリル<br>４９．８%純度：３．５９ｇ<br>ラウリン酸ゲラニルゲラニル<br>４５．２%純度：３．２６ｇ |

(表2)

| NO. | 晶析前化合物量<br>成分内容および量 | 晶析溶剤量<br>ろ過温度 | ケーキ量<br>成分内容および量 | ろ液量<br>成分内容および量 |
|---|---|---|---|---|
| 6 | １８７.２０ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>２１.２%純度：３９.７６ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>５２.７%純度：９８.７７ｇ | エタノール<br>２０７.８ｇ<br>－１６℃ | ９６.０５ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>９.１%純度：８.７３ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>８３.６%純度：８０.３ｇ | １８４.２９ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>１７.０%純度：３１.４１ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>９.１%純度：１６.７０ｇ |
| 7 | ９３.４４ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>９.１%純度：８.５０ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>８３.６%純度：７８.１２ｇ | エタノール<br>３４５ｇ<br>－１５℃ | ７８.８３ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>１.３%純度：１.０ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>８９.８%純度：７０.８ｇ | ３６１.１４ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>２.０%純度：７.２０ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>２.０%純度：７.２０ｇ |
| 8 | １０.０ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>２１%純度：２.１ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>５５.５%純度：５.５５ｇ | イソプロピルアルコール<br>５０ｇ<br>－２０℃ | ８.１ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>１.６%純度：０.１３ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>４６.９%純度：３.８ｇ | ６.３２ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>３１.７%純度：２.０ｇ<br>P-ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>２９.２%純度：１.８５ｇ |

【００３９】
【表３】

(表３)

| NO. | 晶析前化合物量<br>成分内容および量 | 晶析溶剤量<br>ろ過温度 | ケーキ量<br>成分内容および量 | ろ液量<br>成分内容および量 |
|---|---|---|---|---|
| ９ | １０．０ｇ<br>Ｐ−ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>２１％純度：２．１ｇ<br>Ｐ−ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>５５．５％純度：５．５５ｇ | メタノール<br>９０ｇ<br>−１８℃ | ５．０ｇ<br>Ｐ−ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>１０．３％純度：０．５２ｇ<br>Ｐ−ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>８５．１％純度：４．２５ｇ | ４．１ｇ<br>Ｐ−ニトロ安息香酸ゲラニルネリル<br>３７．８％純度：１．５５ｇ<br>Ｐ−ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>２８．１％純度：１．１５ｇ |
| １０ | １９．２７ｇ<br>Ｐ−メトキシカルボニル安息香酸<br>ゲラニルネリル<br>２８．８％純度：５．５５ｇ<br>Ｐ−メトキシカルボニル安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>４９．０％純度：９．４５ｇ | エタノール<br>４５ｇ<br>−４０℃ | １４．２５ｇ<br>Ｐ−メトキシカルボニル安息香酸<br>ゲラニルネリル<br>３４．１％純度：４．８６ｇ<br>Ｐ−メトキシカルボニル安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>６５．２％純度：９．１４ｇ | ２．１０ｇ<br>Ｐ−メトキシカルボニル安息香酸<br>ゲラニルネリル<br>３２．４％純度：０．６８ｇ<br>Ｐ−メトキシカルボニル安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>１５．２％純度：０．３２ｇ |
| １１ | １７．６２ｇ<br>ｍ，ｍ−ジニトロ安息香酸<br>ゲラニルネリル<br>３２．３％純度：５．７０ｇ<br>ｍ，ｍ−ジニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>４７．１％純度：８．３０ｇ | エタノール<br>１００ｇ<br>３℃ | ５．２０ｇ<br>ｍ，ｍ−ジニトロ安息香酸<br>ゲラニルネリル<br>２０．０％純度：１．０４ｇ<br>ｍ，ｍ−ジニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>７２．３％純度：３．７６ｇ | １３．２ｇ<br>ｍ，ｍ−ジニトロ安息香酸<br>ゲラニルネリル<br>３４．２％純度：４．５１ｇ<br>ｍ，ｍ−ジニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>３４．４％純度：４．５４ｇ |

【００４０】

【表４】

(表４)

| NO. | 晶析前化合物量<br>成分内容および量 | 晶析溶剤量<br>ろ過温度 | ケーキ量<br>成分内容および量 | ろ液量<br>成分内容および量 |
|---|---|---|---|---|
| １２ | １４．７２ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａ<br>３０．５％純度：４．４９ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>２５．２％純度：３．７１ｇ | エタノール<br>５８ｇ<br>－１５℃ | ５．１ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａ<br>１５．１％純度：０．７７ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>２８．４％純度：１．４５ｇ | ８．８３ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａ<br>４１．９％純度：３．７０ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>２５．０％純度：２．２１ｇ |
| １３ | ４．９７ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａ<br>１５．１％純度：０．７５ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>２８．４％純度：１．４１ｇ | エタノール<br>１１．６ｇ<br>－１４℃ | ０．７５ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａ<br>２５．３％純度：０．１９ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>７３．６％純度：０．５３ｇ | ２．７８ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａ<br>４４．６％純度：１．２４ｇ<br>ｐ－ニトロ安息香酸<br>ゲラニルゲラニル<br>３１．２％純度：０．８７ｇ |

【００４１】

表中、実施例１２、１３において示されるｐ－ニトロ安息香酸エステル混合物Ａとは次の化合物を含んでいるものである。これら各化合物の成分量の明確な分析は困難なため、総

量として表した。
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｚ，６Ｚ，１０Ｚ，１４－ヘキサデカテトラエン
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｅ，６Ｚ，１０Ｚ，１４－ヘキサデカテトラエン
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｚ，６Ｚ，１０Ｅ，１４－ヘキサデカテトラエン
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｚ，６Ｅ，１０Ｚ，１４－ヘキサデカテトラエン
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｚ，６Ｅ，１０Ｅ，１４－ヘキサデカテトラエン
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｅ，６Ｅ，１０Ｚ，１４－ヘキサデカテトラエン
ｐ－ニトロ安息香酸３，７，１１，１６－テトラメチル－２Ｅ，６Ｚ，１０Ｅ，１４－ヘキサデカテトラエン
（表中化合物のＨＰＬＣ分析条件）
１．パルミチン酸ゲラニルゲラニル、ミリスチン酸ゲラニルゲラニルおよびラウリン酸ゲラニルゲラニルの分析
カラム：Ｌｉｃｒｏｓｏｒｂ　Ｓｉ－６０　２５０ｍｍ×４ｍｍ
溶媒：メチルｔ－ブチルエーテル／イソオクタン＝１．５／９８．５、　０．５ｍｌ／ｍｉｎ
検出：２１０ｎｍＵＶ検出
内部標準物質：ジフェニル
２．ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニルの分析
カラム：Ｌｉｃｒｏｓｏｒｂ　Ｓｉ－６０　２５０ｍｍ×４ｍｍ
溶媒：メチルｔ－ブチルエーテル／イソオクタン＝５／９５、　０．５ｍｌ／ｍｉｎ
検出：２２０ｎｍＵＶ検出
内部標準物質：ベンゾフェノン
３．ｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニルおよびｍ，ｍ－ジニトロ安息香酸ゲラニルゲラニルの分析
カラム：Ｌｉｃｒｏｓｏｒｂ　Ｓｉ－６０　２５０ｍｍ×４ｍｍ
溶媒：メチルｔ－ブチルエーテル／イソオクタン＝１．５／９８．５、　１．５ｍｌ／ｍｉｎ
検出：２２０ｎｍＵＶ検出
内部標準物質：ベンゾフェノン
（表５）　各実施例で得られたケーキの結晶化温度とＮＭＲデータ
【００４２】
【表５】

(表５)

| NO. | 得られたケーキ分の結晶化温度 | 化合物名とＮＭＲデータ |
|---|---|---|
| 3 | ３℃～３．５℃ | パルミチン酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>0.89(t, J=6.4Hz, 3H), 1.26(s, 26H), 1.60(S, 9H), 1.68(m, 5.1H), 1.76(br, 0.9H), 1.98-2.15(m, 12H), 2.31(m, 2H), 4.60(m, 2H), 5.11(br, 3H), 5.32(m, 1H) |
| 4 | －３℃～－３．２℃ | ミリステン酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>0.89(t, J=6.6Hz, 3H), 1.26(s, 22H), 1.60(S, 9H), 1.71(m, 4.05H), 1.76(br, 1.05H), 1.98-2.18(m, 12H), 2.31(m, 2H), 4.60(m, 2H), 5.11(br, 3H), 5.32(m, 1H) |
| 5 | －２７℃～－２８℃ | ラウリン酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>0.88(t, J=6.4Hz, 3H), 1.26(s, 18H), 1.60(s, 9H), 1.68(m, 5.16H), 1.76(br, 0.84H), 1.98-2.2(m, 12H), 2.30(m, 2H), 4.60(m, 2H), 5.11(br, 3H), 5.32(m, 1H) |
| 7 | ２２℃～２３℃ | ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>1.58-1.62(m, 9H), 1.67(s, 3H), 1.79(s, 3H), 1.95-2.20(m, 12H), 4.90(d, J=7.1Hz, 2H), 5.02-5.14(m, 3H), 5.48(t, J=7.1Hz, 1H), 8.18-8.32(m, 4H) |
| １０ | －３～－４℃ | ｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>1.58-1.62(m, 9H), 1.67(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.95-2.20(m, 12H), 3.94(s, 3H), 4.88(d, J=7.1Hz, 2H), 5.02-5.14(m, 3H), 5.48(t, J=7.1Hz, 1H), q(d-d, J=8.91Hz, J=9.78Hz, 4H) |
| １１ | ４０℃～４２℃ | ｍ，ｍ－ジニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>1.58-1.62(m, 9H), 1.68(s, 3H), 1.82(s, 3H), 1.95-2.25(m, 12H), 3.94(s, 3H), 4.98(d, J=7.4Hz, 2H), 5.02-5.14(m, 3H), 5.50(t, J=7.3Hz, 1H), 9.15-9.30(m, 3H) |
| １３ | －８℃～－９℃ | ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル<br>NMR δ (300MHz, $CDCl_3$) :<br>1.58-1.62(m, 9H), 1.67(s, 3H), 1.79(s, 2.1H), 1.82-1.85(m, 0.3H), 1.95-2.20(m, 12H), 4.90(m, 2H), 5.02-5.14(m, 3H), 5.48(m, 1H), 8.18-8.32(m, 4H) |

【００４３】

実施例１４

ステアリン酸ゲラニルゲラニルの加水分解によるゲラニルゲラニオールの製造実施例２でケーキとして得られたステアリン酸ゲラニルゲラニル２３．０ｇ（ステアリン酸ゲラニルゲラニル２２．０８ｇ、ステアリン酸ゲラニルネリル０．３７ｇ）に、メタノール２５０ｇ、水酸化カリウム４．７ｇ、水１０ｇを加え、５０℃で１時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、ヘキサン１３０ｇを入れて分液した。下層をヘキサン１２０ｇを用いて２回

洗浄した。その後ヘキサン層を合わせて５０％メタノール水溶液１００ｇで２回洗浄し、得られたヘキサン層を減圧下濃縮して粗なゲラニルゲラニオール１２ｇを得た。このものを減圧下単蒸留し（１３７℃、０．３ｍｍＨｇ）、主留分として８．２ｇを得た。このものをガスクロマトグラフィーで分析した結果、ゲラニルゲラニオール９８．１％、ゲラニルネロール１．２％の純度であった。

（ゲラニルゲラニオールのガスクロマトグラフィー分析条件）

カラム：ＰＥＧ－ＨＴ　５％　８０／１００メッシュ　ＣｈｒｏｍｏｓｏｒｂＷＡＷ　ＤＭＣＳ

オーブン温度：２１０℃、　　インジェクション温度：２４０℃

キャリアーガス：窒素、１．５Ｋｇ／ｃｍ$^2$　　検出：ＦＩＤ

【００４４】

実施例１５

ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニルの加水分解によるゲラニルゲラニオールの製造

実施例７でケーキとして得られたｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル７５ｇ（ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルネリル０．９８ｇ、ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル６７．３５ｇ）に、エタノール１００ｇ、水酸化ナトリウム７．８８ｇ、水３０ｇを加え、５０℃で２時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、トルエン３００ｇと水２００ｇを入れて分液した。有機層を水２００ｇで２回洗浄後、溶剤を減圧下濃縮して粗なゲラニルゲラニオール５５ｇを得た。このものを減圧下単蒸留し（１５４℃、０．５ｍｍＨｇ）、主留分として４２．１ｇを得た。このものをガスクロマトグラフィーで分析した結果、ゲラニルゲラニオール９７．８％、ゲラニルネロール１．２％の純度であった。

【００４５】

参考例１

（ヨウ化Ｎ－メチル－２－クロロピリジニウム塩を用いる、ゲラニルネロール／ゲラニルゲラニオール混合物とパルミチン酸とからのパルミチン酸ゲラニルネリル／パルミチン酸ゲラニルゲラニル混合物の製造）

ゲラニルネロール２７．７％純度：４．５７ｇ（１５．７６ｍｍｏｌ）とゲラニルゲラニオール５６．３％純度：９．３０ｇ（３２．０７ｍｍｏｌ）の混合物１６．５２ｇと、パルミチン酸１５．４ｇ（６０ｍｍｏｌ）およびピリジン５．５３ｇ（７０ｍｍｏｌ）を入れた塩化メチレン１５０ｍｌ溶液に、室温でヨウ化Ｎ－メチル－２－クロロピリジニウム塩２０．５ｇ（８０ｍｍｏｌ）の塩化メチレン１００ｍｌ溶液をゆっくり滴下し、さらに加熱還流下で５時間攪拌した。室温まで冷却後、水１００ｍｌを加えて反応を停止し、有機層を分離し、５％塩酸１５０ｍｌ、水１５０ｍｌ、２％重曹水１５０ｍｌ、水１５０ｍｌで洗浄後、溶媒を減圧下留去することにより油状分２３．４２ｇを得た。このものをＨＰＬＣで分析した結果、パルミチン酸ゲラニルネリル２８．４％純度：６．６５ｇ（１２．５９ｍｍｏｌ）、パルミチン酸ゲラニルゲラニル５７．９％純度：１３．５５ｇ（２５．６６ｍｍｏｌ）を含んでいた。この油状分を原料とし、実施例３に示した晶析結果を得た。

【００４６】

参考例２

（ゲラニルネロール／ゲラニルゲラニオールの混合物とｐ－メトキシカルボニルベンゾイルクロライドとからのｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルネリル／ｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニル混合物の製造）

テトラヒドロフラン５０ｍｌに、ゲラニルネロール３５．８％純度：４．３ｇ（１４．８３ｍｍｏｌ）とゲラニルゲラニオール６１．０％純度：７．３２ｇ（２５．２ｍｍｏｌ）を含む混合物１２．０ｇとピリジン３．８０ｇ（４８ｍｍｏｌ）を入れ、室温でｐ－メトキシカルボニルベンゾイルクロライド９．５３ｇ（４８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン２０ｍｌ溶液をゆっくり滴下し、さらに３時間加熱還流した。室温まで冷却後、ｎ－ヘキサン１００ｍｌと水１００ｍｌを加えて分液した。有機層を５％塩酸水１００ｍｌ、水１００ｍｌ、さらに２％重曹水１００ｍｌ、水１００ｍｌで洗浄した後、溶剤を減圧下留去

し、油状分１９．２７ｇを得た。このものをＨＰＬＣで分析した結果、ｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルネリル２８．８％純度：５．５５ｇ、ｐ－メトキシカルボニル安息香酸ゲラニルゲラニル４９．０％純度：９．４５ｇを含んでいた。この油状分を原料とし、実施例１０に示した晶析結果を得た。

【００４７】

参考例３

（ゲラニルリナロールからのｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルネリル／ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル混合物の製造）

ゲラニルリナロール８７ｇ（３００ｍｍｏｌ）のイソプロピルエーテル５００ｍｌ溶液に、５℃で三臭化リン１０ｍｌ（１０５ｍｍｏｌ）をゆっくり滴下し、さらに同温度で３時間撹拌した。水３００ｍｌを入れて分液後、有機層を水２００ｍｌ、２％重曹水２００ｍｌ、水２００ｍｌで洗浄後、溶剤を減圧下留去することにより、油状分１１０．８６ｇを得た。このものを、ｐ－ニトロ安息香酸ナトリウム５６．７ｇ（３００ｍｍｏｌ）、臭化テトラブチルアンモニウム塩１．９３ｇ（６ｍｍｏｌ）のトルエン５００ｍｌ懸濁溶液に、１１０℃でゆっくり滴下し、さらに同温度で２時間撹拌した。室温に冷却後、固形物をグラスフィルターで除去し、得られた溶液を水２００ｍｌおよび２％重曹水２００ｍｌで洗浄した後、溶剤を減圧下で留去することにより油状分１３７．６３ｇを得た。これをＨＰＬＣで分析した結果、ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルネリル２１．０％純度：２８．９ｇ（６６ｍｍｏｌ）、ｐ－ニトロ安息香酸ゲラニルゲラニル５５．５％純度：７６．３９ｇ（１７４ｍｍｏｌ）を含んでいた。得られた油状分の一部をそのまま実施例８、９に使用した。

【００４８】

【発明の効果】

式（１）で表される１種又は２種以上の二重結合がシス体であるエステル体の１種以上と、式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体の混合物から、晶析により式（２）で表されるゲラニルゲラニオールエステル体を選択的に得た後、これを加水分解することにより、ビタミンＫ２やトコトリエノールの原料であるゲラニルゲラニオールを容易に製造することが可能となった。

フロントページの続き

(72)発明者　玉井　洋進
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町２番２８号　株式会社クラレ内

審査官　穴吹　智子

(56)参考文献　特公昭６１－００１４１０（ＪＰ，Ｂ１）
特開昭４９－１１０６１１（ＪＰ，Ａ）
特開昭５２－０１０２０７（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07C 33/02
C07C 27/02
C07C 67/52
C07C 29/007
C07M 9:00