

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4659757号
(P4659757)

(45) 発行日 平成23年3月30日(2011.3.30)

(24) 登録日 平成23年1月7日(2011.1.7)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 F 9/54 (2006.01) C O 7 F 9/54

請求項の数 13 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2006-544306 (P2006-544306)	(73) 特許権者	508020155
(86) (22) 出願日	平成16年12月14日(2004.12.14)		ビーエーエスエフ ソシエタス・ヨーロピア
(65) 公表番号	特表2007-514679 (P2007-514679A)		ア
(43) 公表日	平成19年6月7日(2007.6.7)		B A S F S E
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/014207		ドイツ連邦共和国 ルートヴィヒスハーフェン (番地なし)
(87) 国際公開番号	W02005/058924		D-67056 Ludwigshafen, Germany
(87) 国際公開日	平成17年6月30日(2005.6.30)	(74) 代理人	100091096
審査請求日	平成18年7月20日(2006.7.20)		弁理士 平木 祐輔
(31) 優先権主張番号	10359434.5	(74) 代理人	100096183
(32) 優先日	平成15年12月17日(2003.12.17)		弁理士 石井 貞次
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100118773
			弁理士 藤田 節

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスホニウム塩の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

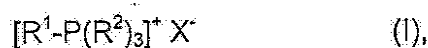
トリアルキル-、トリアルケニル-又はトリアリールホスフィンと、場合により置換された3～25個の炭素原子を有する一価不飽和又は高度不飽和の脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族のアルコール又はそのカルボン酸エステル若しくはエーテルとを酸の存在下に反応させるか、又はトリアルキル-、トリアルケニル-又はトリアリールホスフィンと、場合により置換された3～25個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族のハロゲン化物とを反応させることによる第4級ホスホニウム塩の製造方法であって、該反応を、水と、1～6個の炭素原子を有するアルコールと、5～12個の炭素原子を有する1種類の炭化水素又は5～12個の炭素原子を有する種々の炭化水素の混合物とを含む三成分溶媒混合物中で行うことを含む上記方法。

10

【請求項 2】

一般式 I

【化 1】



(式中、

R¹ は場合により置換された3～25個の炭素原子を有する一価不飽和又は高度不飽和の脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族の基であり、

20

R^2 は 1 ~ 9 個の炭素原子を有するアルキル、アルケニル又はアリール基であり、そして

X は有機酸又は無機酸のアニオンである) で表される第 4 級ホスホニウム塩を製造するために、

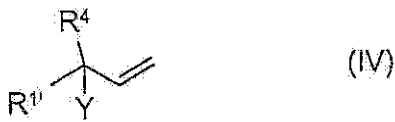
一般式 II

【化 2】



(式中、 R^2 は上記の意味を有する) で表されるホスフィンを、一般式 III 又は IV

【化 3】



(式中、 R^1 は上記の意味を有し、そして

R^1 は場合により置換された 1 ~ 21 個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族の炭化水素基であり、

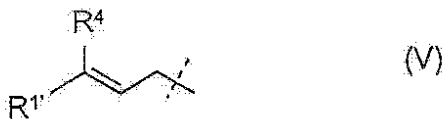
Y は OH、Cl、Br、 $O(CO)R^3$ 又は OR^3 であり、そして R^3 は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基であり、そして

R^4 は H 又は CH_3 である) で表される一価不飽和又は高度不飽和の求電子試薬と反応させ、

そして、一般式 IV の求電子試薬を反応させる場合には、

式 I の R^1 は一般式 V

【化 4】

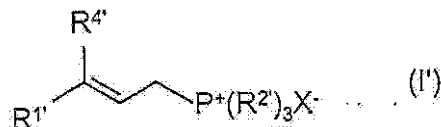


(式中、 R^1 及び R^4 は上記の意味を有する) で表される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

一般式 I'

【化 5】



(式中、

R^1 は場合により置換された 1 ~ 21 個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族の基であり、

R^2 は 1 ~ 9 個の炭素原子を有するアリール基であり、

R^4 は H 又は CH_3 であり、そして

X は有機酸又は無機酸のアニオンである) で表される第 4 級ホスホニウム塩を製造するために、

一般式 II'

10

20

30

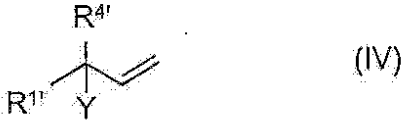
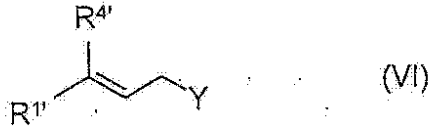
40

【化6】



(式中、 R^2 は上記の意味を有する) で表されるホスフィンを、一般式IV又はVI

【化7】



(式中、 R^1 及び R^4 は上記の意味を有し、そして Y は OH、Cl、Br、 $O(CO)R^3$ 又は OR^3 であり、そして R^3 は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基である) で表される一価不飽和又は高度不飽和の求電子試薬と反応させる、請求項 1 及び 2 のいずれかに記載の方法。

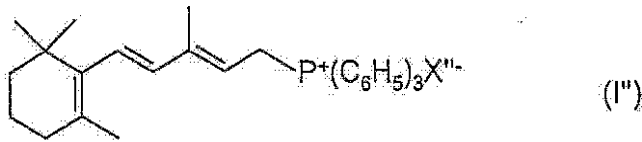
【請求項4】

一般式IIのホスフィンとしてトリフェニルホスフィンを使用する、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項5】

一般式I''

【化8】



(式中、

X'' は Cl、Br 又は HSO_4 である) で表される第4級ホスホニウム塩を製造するために、

トリフェニルホスフィンと α -ビニルイオノールと反応させる、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

水と、1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルコールと、5 ~ 12 個の炭素原子を有する1種類の炭化水素又は5 ~ 12 個の炭素原子を有する種々の炭化水素の混合物とからなる三成分溶媒混合物を使用する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

水と、メタノールと、7 個の炭素原子を有する1種類の炭化水素又は7 個の炭素原子を有する種々の炭化水素の混合物とからなる三成分溶媒混合物を使用する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

少なくとも5重量%の水からなる三成分溶媒混合物を使用する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

55 ~ 85重量%のメタノール

10 ~ 25重量%のヘプタン及び

5 ~ 20重量%の水

10

20

30

40

50

(この場合、上記範囲内で選択された割合は合計が100重量%になるべきである) からなる三成分溶媒混合物を使用する、請求項1～8のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

三成分溶媒混合物が二相系の形態にある、請求項1～9のいずれかに記載の方法。

【請求項11】

酸が塩酸又は硫酸である、請求項1～10のいずれかに記載の方法。

【請求項12】

溶媒混合物を、反応が終了した後に反応混合物の残りの成分から分離し、そして適切ならば、溶媒混合物の少なくとも1種の成分の添加により選択された組成に設定した後に再循環させる、請求項1～11のいずれかに記載の方法。

10

【請求項13】

レチノール(ビタミンA)、ビタミンAアセテート、ビタミンAプロピオネート、ビタミンAパルミテート、レチナール、レチノイン酸、 β -カロチン、 γ -カロチン、 δ -カロチン、ゼアキサントフェン、アスタキサントフェン、カンタキサントフェン、リコピン、シトラキサントフェン、 β -アポ-8'-カロチナール、クロセチン、 β -クリプトキサントフェン、 γ -クリプトキサントフェン、フィトエン、ルテイン、ピキシン、カプサンチン、カプソルピン、 β -アポ-8'-カロチン酸メチルエステル、 β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステル、 β -アポ-8'-カロチン酸プロピオニルエステル又は β -アポ-8'-カロチン酸パルミチルエステルを合成する方法であって、請求項1～12のいずれか1項に記載の方法により第4級ホスホニウム塩を製造し、次いでウィッティヒ・オレフィン化することを特徴とする、上記方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、第3級ホスフィンと、場合により置換された3～25個の炭素原子を有する飽和又は一価不飽和若しくは高度不飽和の求電子試薬とを、三成分溶媒混合物中で反応させることによる、第4級ホスホニウム塩の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

第4級ホスホニウム塩は、価値のある一価不飽和若しくは高度不飽和(polyunsaturated)の有機材料又は活性成分をウィッティヒ反応により合成する際の出発材料又は中間体として役立つ。このような標的化合物の例は、例えば、テルペン、特にカロチノイド、例えば β -カロチン、又はレチノイド、例えばビタミンAアセテートである。これらは、ウィッティヒ反応を用いる全合成により工業的規模で製造され続けてきた。

30

【0003】

工業的規模で行われるホスホニウム塩合成の場合の困難は、多くの有機溶媒中のホスホニウム塩の溶解性が低いことである。これによって、それらが望ましくない方式で沈殿することとなり、これは処理の複雑さを伴うことがある。従って、極性溶媒中のホスホニウム塩の溶液を製造する試みが不足することはなかった。しかしながら、これは常に追加の処理段階を必要とし、しばしば相当の収量損失を招いた。加えて、経済的な観点を考慮して、また環境適合性の理由からも、ほとんど望ましくない大量の溶媒がしばしば必要であった。

40

【0004】

DE-A 27 27 384 は、特に、製造に用いた有機溶媒を粗生成物溶液からスチームを用いて追い出すことを含む、ポリエニルトリアリールホスホニウム塩水溶液の製造方法を開示している。

【0005】

さらに、DE-A 27 29 974 は、ポリエニルトリアリールホスホニウム塩の微細に分割した水性分散液を相当する手段により製造する方法を記載している。

【0006】

EP-A 0 579 113 は、塩化3-ホルミル-2-ブテニルトリフェニルホスホニウムの環状ア

50

セターの製造方法に関する。この場合、塩化物とトリフェニルホスフィンとを反応させる下位段階は、1～3個の炭素原子を有するアルカノール及び/又は6～8個の炭素原子を有する脂肪族若しくは脂環式炭化水素、又は相当する炭化水素混合物の中で行われる。

【0007】

DE-A 25 05 869 は、半分ずつの分子から、それらのホスホニウム塩を二相反応系で二量化することにより対称カロチノイドを製造する方法を開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、ホスホニウム塩の望ましくない沈殿及び従来公知の方法の欠点が回避される、有機ホスホニウム塩の製造条件を見出すことである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

我々は、この目的を本発明により驚くべき方法で、トリアルキル-、トリアルケニル-又はトリアリールホスフィンと、場合により置換された3～25個の炭素原子を有する一価不飽和又は高度不飽和の脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族のアルコール又はそのカルボン酸エステル若しくはエーテルとを酸の存在下に反応させるか、又はトリアルキル-、トリアルケニル- 又はトリアリールホスフィンと、場合により置換された3～25個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族のハロゲン化物とを反応させることによる第4級ホスホニウム塩の製造方法であって、該反応を三成分溶媒混合物中で行うことを含む上記方法を提供することによって、達成できることを見出した。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明方法は、3～25個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族のアルコールから出発して第4級ホスホニウム塩を製造するために適しており、該アルコールのそれぞれは、オレフィン性又はアセチレン性一価不飽和又は高度不飽和であってよく、そして反応条件下で安定である他の官能基又は置換基を有していてもよい。さらに、本方法は、これらのアルコールの相当するカルボン酸エステル、好ましくは飽和脂肪族カルボン酸から誘導されるものから出発して第4級ホスホニウム塩を製造するために適している。加えて、本方法はまた、3～25個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族のハロゲン化物から出発して第4級ホスホニウム塩を製造するために適しており、該ハロゲン化物は、飽和であってよく、又そのほかにオレフィン性又はアセチレン性一価不飽和又は高度不飽和であってよく、さらに同様に反応条件下で安定である他の官能基又は置換基を有していてもよい。

【0011】

その代わりに又はその補充として、本発明方法のために適する出発材料はまた、上記アルコールに加えて、それらから誘導されるエーテルであり、ここで、新たに付加されるエーテル基は、1～6個の炭素原子を含んでいてよく、そして通常は脂肪族（環式をも包含する）又は芳香族の、場合により置換された基である。

【0012】

本発明により第3級ホスフィンと反応させるべき出発化合物は、分枝状又は非分枝状であってよく、そして環状構造要素（それら自体は飽和、不飽和又は芳香族であってよい）を含むことができ、個々の構造要素それら自体は、置換基、例えばハロゲン原子、1～7個の炭素原子を有するアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、ペンチル及び/又はヘキシル、又はそのほかにヘテロ原子、例えばN、O（それら自体は他の置換基を有していてもよい）を有していてもよい。本発明全体の文脈におけるように、この場合のハロゲンは、F、Cl又はBrである。挙げることのできる他の好ましい置換基は、例えば、アミン、例えばNH₂、ベンジルアミン及びジメチルアミン、又はそのほかに酸素に結合した置換基、例えばメトキシ、アセトキシ又はベンジルオキシである。加えて、出発化合物はまた、反応条件下で安定な官能基、例えばカ

10

20

30

40

50

ルボニル官能基、特にケト-カルボニル官能基（これらは適切ならば、 α -不飽和であってよく、又はヒドロキシル若しくはアセトキシ基に対して β -位又は γ -位に存在してよい）、又はそのほかにエステル若しくはニトリル官能基を含むことができる。

【0013】

第4級ホスホニウム塩を形成するための本発明の反応に適する上記の一価不飽和又は高度不飽和のアルコール、ハロゲン化物、エステル及びエーテルは、本発明の文脈において、それらの化学的反応挙動により求電子試薬とも呼ばれる。

【0014】

本発明の文脈において挙げたオレフィン性一価不飽和又は高度不飽和の化合物の全ては、それら各自の可能な二重結合異性体の形態又はそれらの混合物の形態で存在又は使用又は取得することができる。

10

【0015】

出発化合物を、本発明により第3級ホスフィンと反応させる。ホスフィンの有機基の構造は、この場合に決定的ではなく、そして広範囲にわたって変化することができる。例えば、ホスフィンの有機基は、1~9個の炭素原子を有するアルキル、アルケニル又はアール基の群から選択することができ、そしてこれらの群の中で同一でも異なってもよく、好ましくは同一である。さらに、上記の基は、それら自体が、例えば1個以上のハロゲン原子で、又はそのほかに1~4個の炭素原子を有する1個以上のアルキル基、例えばメチル、エチル、イソプロピル及びノ又はtert-ブチルで置換されていてもよい。好適なホスフィンの例は、特に、トリメチル-、トリエチル-及びトリアリルホスフィン、そしてまたトリフェニル-、トリ-パラ-トリル-、トリ-オルト-トリル-及びトリメチルホスフィンである。特に好ましい第3級ホスフィンは、トリフェニルホスフィンである。

20

【0016】

本発明方法を実施するために、選択された求電子試薬を三成分溶媒混合物中で反応させる。本発明の文脈において、三成分溶媒混合物は、3種の異なる溶媒成分を含む組成物、及び好ましくは3種の異なる溶媒成分からなる組成物である。個々の成分は、好ましくは異なる極性又は異なる溶媒特性により区別される。それらは相互に完全に又は部分的に混和性であってよく、そして混合物を形成し、この混合物は単一相であってよく、又は部分的混和性成分の場合には二相若しくは多相であってよい。本発明方法の文脈において実施すべき反応は、相互に独立して存在する相の一つ以上の中で行うことができる。

30

【0017】

一例として挙げることのできる好適な溶媒成分は：水、1~6個の炭素原子及び1、2及びノ又は3個のヒドロキシル官能基を有するアルコール、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、1-ブタノール、2-ブタノール、グリコール、1、2-プロパンジオール、1,3-プロパンジオール又はそれらの混合物、及び5~12個の炭素原子を有する炭化水素又はそれらの混合物である。好適な炭化水素は、分枝状又は非分枝状の脂肪族、環式、脂環式、芳香族、および芳香脂肪族でありうる。 挙げることのできるこれらの例は：n-ペンタン、n-ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、1、2-ジメチルシクロヘキサン、1,3-ジメチルシクロヘキサン、1,4-ジメチルシクロヘキサン、エチルシクロヘキサン、2-メチルヘキサン、3-メチルヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘプタン、メチルシクロヘプタン、n-オクタン、ベンゼン、トルエン、オルト-キシレン、メタ-キシレン、パラ-キシレン又はそれらの混合物である。

40

【0018】

本発明の文脈において、溶媒成分の一つとして水を用いる場合が有利であることも分かった。さらに、第一成分としての水に加えて、第二成分としてアルコール、例えばメタノール又はエタノールを、そして第三成分として炭化水素を使用することが有利であることが分かった。この場合に個々の成分を純粋な形態で使用する必要はない。例えば、炭化水素成分として、種々の炭化水素の混合物、例えばヘプタンの種々の異性体の混合物、又はそのほかに6~8個、好ましくは6若しくは7個、特に好ましくは7個の炭素原子を有する炭化水素からなる炭化水素ブレンドを使用することが、場合によっては有利なことがあ

50

る。工業用ヘプタン又は本発明の文脈においてヘプタンとも呼ばれるこのようなC₇プレンドの典型的な成分は、通常は次の化合物：ヘキサン、ヘプタン、オクタン、イソオクタン、シクロヘキサン、トルエン、シクロペンタン、メチルシクロペンタン、ジメチルシクロペンタン(1,1-, 1,2-, 1,3-)、エチルシクロペンタン、2-メチルヘキサン、3-メチルヘキサン、2-メチルヘプタン、3-メチルヘプタン、4-メチルヘプタン、2-エチルヘキサン、3-エチルヘキサン、メチルシクロヘキサン、ジメチルシクロペンタン(1,1-, 1,2-, 1,3-)の少なくとも1種、又はその他の同様のものを含む。加えて、選択される炭化水素成分は、芳香族及び/又は脂肪族-芳香族の微量成分を、これらが既に炭化水素成分として選択されていないならば、含むことができる。

【0019】

同様の考慮事項は、本発明により使用すべき溶媒混合物の他の成分にも適用することができる。従って、例えば、アルコール成分としては、アルコール、例えばメタノール、エタノール又はn-プロパノール又はイソプロパノールが選択されるが、これらは微量成分又は不純物として上記アルコール以外のものを含んでいる。選択されたアルコールは水を含んでいてもよく、これを計算して本発明の三成分溶媒混合物の水成分に加算すべきである。ここで、工業用溶媒の通常は少量の水含有量は、溶媒混合物の独立した第三成分として算定すべきでない。水含有アルコールの一つの例は、約40重量%までの水を含んでいてよいメタノールである。このようなメタノールは、本発明により使用すべき三成分溶媒混合物のアルコール成分のための好ましい溶媒であると考えられる。

【0020】

三成分溶媒の成分として水を選択するならば、出来上がった三成分溶媒混合物が全体として、少なくとも約5重量%、好ましくは少なくとも約10重量%の水からなる場合が有利であることが分かった。

【0021】

良好な結果は、他の成分として上記のようにメタノール及びヘプタンを選択する場合に一般的に達成される。従って、本発明の文脈において、好ましい溶媒混合物は、水、メタノール及びヘプタンからなり、その場合に、水は精製していない形態で使用することができ、ヘプタンは上記のように異性体の混合物であり、そして出来上がった溶媒混合物は少なくとも約5重量%、好ましくは少なくとも約10重量%の水からなる。

【0022】

アルコール又は炭化水素の割合は、原則として広い範囲内で自由に選択することができる。量的に考えて、アルコール成分を主成分として使用することが得策であることが分かった。有利には、少なくとも約50重量%のアルコール成分を含み、好ましくはメタノールからなり、さらに少なくとも約10重量%の水を含む溶媒混合物が使用される。本発明の文脈において特に好ましい三成分溶媒混合物は、おおよそ

- 55~85重量%のメタノール
- 10~25重量%のヘプタン及び
- 5~20重量%の水

(この場合、上記範囲内で選択された割合は合計が100重量%になるべきである)からなる。

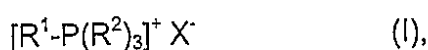
【0023】

本発明の文脈において使用できる三成分溶媒混合物は、既に述べたように、単一相、二相、そしてまた適切ならば多相の混合物であってよい。好ましくは、二相混合物の形態、一般的に水相及び有機相の形態で存在する混合物が使用される。

【0024】

本発明方法は、一般式I

【化1】



10

20

30

40

50

【0025】

(式中、

R^1 は場合により置換された 3 ~ 25 個の炭素原子を有する一価不飽和又は高度不飽和の脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族の基であり、

R^2 は 1 ~ 9 個の炭素原子を有するアルキル、アルケニル又はアリール基であり、そして

X は有機酸又は無機酸のアニオンである) で表される第 4 級ホスホニウム塩を製造するために特に適しており、この製造は、

一般式 II

【化 2】

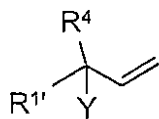


10

【0026】

(式中、 R^2 は上記の意味を有する) で表されるホスフィン、一般式 III 又は IV

【化 3】



(IV)

20

【0027】

(式中、 R^1 は上記の意味を有し、そして

$R^{1'}$ は場合により置換された 1 ~ 21 個の炭素原子を有する脂肪族、脂環式又は芳香脂肪族の炭化水素基であり、

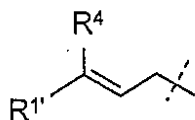
Y は OH、Cl、Br、 $O(CO)R^3$ 又は OR^3 であり、そして R^3 は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基であり、そして

R^4 は H 又は CH_3 である) で表される一価不飽和又は高度不飽和の求電子試薬と反応させることによるものであり、

そして、一般式 IV の求電子試薬を反応させる場合には、

式 I の R^1 は一般式 V

【化 4】



(V)

30

【0028】

(式中、 $R^{1'}$ 及び R^4 は上記の意味を有する) で表される構造要素である。

40

【0029】

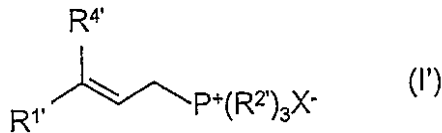
挙げることのできる好適なホスフィンの例は：トリメチル-、トリエチル-及びトリアリルホスフィンであり、またトリフェニル-、トリ-パラ-トリル-、トリ-オルト-トリル-及びトリメシチルホスフィンである。挙げることのできる一般式 III 又は IV の脱離基 Y は、好ましくは：OH、Cl、Br、 OR^3 又は $O(CO)R^3$ 、すなわち酸 R^3COOH 及びアルコールから誘導されるエステルであり、ここで、 R^3 は 1 ~ 6 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素基である。これらの中でも特に好ましいものは、酢酸から誘導されるエステルである。

【0030】

特に好ましい実施形態において、本発明方法は、一般式 I'

50

【化5】



【0031】

(式中、

R^{1'} は上記の意味を有し、R^{2'} は1～9個の炭素原子を有するアリール基であり、R^{4'} はH又はCH₃であり、そして

Xは有機酸又は無機酸のアニオンである)で表される第4級ホスホニウム塩を製造するために、

一般式II'

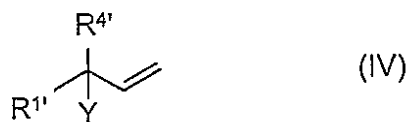
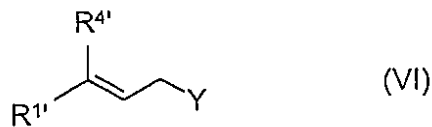
【化6】



【0032】

(式中、R^{2'} は上記の意味を有する)で表されるホスフィンを、一般式IV又はVI

【化7】



【0033】

(式中、R^{1'} 及びR^{4'} は上記の意味を有し、そして

Yは式III及び式IVについて記載した意味を有する)で表される場合により置換された一価不飽和又は高度不飽和の求電子試薬と反応させることによるものである。

【0034】

一例として、本発明により使用できる求電子試薬としては、以下に記載する化合物を挙げることができ、ここで、挙げたアルコールはそれらの塩化物又は臭化物として使用することもでき、そして適切ならば、存在するヒドロキシル及び/又はカルボニル官能基は、例えばアセタール、ケタール及び/又はエーテルとして保護された形態であってもよい：レチノール、レチノールアセテート(ビタミンAアセテート)、 α -ビニルイオノール、3,7,11-トリメチルドデカ-1,4,6,10-テトラエン-3-オール、1,1-ジメトキシ-2-メチルブタ-3-エン-2-オール、6-ヒドロキシ-3-(7-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,8-テトラエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、4-(7-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,8-テトラエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、ブタ-2-エン-1,4-ジオール、1,4-ジブプロモブタ-2-エン、1,4-ジクロロブタ-2-エン、4-ヒドロキシ-2-メチルブタ-2-エンアール、4-プロモ-2-メチルブタ-2-エンアール、4-クロロ-2-メチルブタ-2-エンアール、4-アセトキシ-2-メチルブタ-2-エンアール、4-メトキシ-2-メチルブタ-2-エンアール、3,7,11-ジメチルドデカ-2,4,6,10-テトラエン-1-オール、4-ヒドロキシ-3-メチルブタ-2-エンオイック酸メチルエステル、4-プロモ-3-メチルブタ-2-エンオイック酸メチルエステル、4-クロロ-3-メチルブタ-2-エンオイック酸メチルエステル、2-ヒドロキシ-2-メチルブタ-3-エンオイック酸エチルエステル、2-プロモ-2-メチルブタ-3-エンオイック酸エチルエステル、2-クロロ-2-メチルブタ-3-エンオイック酸メチルエステル、6-

10

20

30

40

50

ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-ペンタ-3-エン-1-インイル)-2,4,4-トリメチルヘキサ-2-エンオン、6-アセトキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-ペンタ-3-エン-1-インイル)-2,4,4-トリメチルヘキサ-2-エンオン、6-クロロ-3-(5-ヒドロキシ-3-ペンタ-3-エン-1-インイル)-2,4,4-トリメチルヘキサ-2-エンオン、4-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-3-エン-1-インイル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-クロロ-3-メチルペンタ-3-エン-1-インイル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-アセトキシ-3-メチルペンタ-3-エン-1-インイル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、6-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-ヒドロキシ-3-(5-クロロ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-ヒドロキシ-3-(5-ブromo-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-クロロ-3-(5-クロロ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-ヒドロキシ-3-(5-ブromo-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-アセトキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-ヒドロキシ-3-(5-アセトキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、4-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-クロロ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-ブromo-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-アセトキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、6-ヒドロキシ-3-(9-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,7-テトラエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-アセトキシ-3-(9-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,7-テトラエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、5-ヒドロキシ-3-(9-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,7-テトラエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、5-アセトキシ-3-(9-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,7-テトラエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、4-(9-ヒドロキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,7-テトラエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(9-アセトキシ-3,7-ジメチルノナ-1,3,5,7-テトラエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、3-メチル-1-(2,2,6-トリメチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)-ペンタ-1,4-ジエン-3-オール及び6-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1,4-ペンタジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン。

10

20

30

【 0 0 3 5 】

好ましい求電子試薬は：レチノール、レチノールアセテート（ビタミンAアセテート）、 β -ビニルイオノール、3,7,11-トリメチルドデカ-1,4,6,10-テトラエン-3-オール、1,4-ジブromobuta-2-エン、1,4-ジクロロブタ-2-エン、4-bromo-2-メチルブタ-2-エンオール、4-クロロ-2-メチルブタ-2-エンオール、4-アセトキシ-2-メチルブタ-2-エンオール、2-bromo-2-メチルブタ-3-エンオイク酸エチルエステル、2-クロロ-2-メチルブタ-3-エンオイク酸メチルエステル、6-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-ペンタ-3-エン-1-インイル)-2,4,4-トリメチルヘキサ-2-エンオン、6-アセトキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-ペンタ-3-エン-1-インイル)-2,4,4-トリメチルヘキサ-2-エンオン、4-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-3-エン-1-インイル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-クロロ-3-メチルペンタ-3-エン-1-インイル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、6-ヒドロキシ-3-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-ヒドロキシ-3-(5-クロロ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、6-ヒドロキシ-3-(5-ブromo-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘキサ-2-エンオン、4-(5-ヒドロキシ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-クロロ-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、4-(5-ブromo-3-メチルペンタ-1,3-ジエニル)-3,5,5-トリメチルシクロヘキサ-3-エンオール、3-メチル-1-(2,2,6-トリメチル-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)-ペンタ-1,4-ジエン-3-オール及び6-ヒドロキシ-3-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1,4-ペンタジエニル)-2,4,4-トリメチルシクロヘ

40

50

キサ-2-エンオンである。

【0036】

本発明方法により得ることのできる一般式 I のホスホニウム塩の例として、特に、ウィッティヒ・オレフィネーションによりカロチノイド又はレチノールシリーズの化合物を合成するための出発材料又は中間体として役立つものを挙げる事ができ：それらの例は、特に： -イオニリデンエチルトリフェニルホスホニウム硫酸水素塩又は塩酸塩、アクセルフチルホスホニウム硫酸水素塩又は塩酸塩、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,4,6,8,10,14-ヘキセン-イル-1-トリフェニルホスホニウム硫酸水素塩又は塩酸塩、5-(2',6',6'-トリメチルシクロヘキセン-1'-イル-1')-3-メチルペンタジエン-2,4-イル-1-トリフェニルホスホニウム硫酸水素塩又は塩酸塩、9-[2',6',6'-トリメチルシクロヘキセン-1'-yl-1']-3,7-ジメチル-2,6,8-ノナトリエン-4-イン-1-イル-トリフェニルホスホニウムプロミド、3,7,11,15-テトラメチルヘキサデカ-2,4,6,8,10-ペンテン-1-イル-トリフェニルホスホニウム硫酸水素塩、そしてまた DE-A 25 05 869 に記載された他のホスホニウム塩である。

10

【0037】

アルコール、エーテル又はエステルと選択された第3級ホスフィンとの本発明の反応は、有機酸又は無機酸の存在下で有利に行われる。好適な酸は、特に、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸又はリン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、パラ-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はそのほかにトリフルオロ酢酸、好ましくは塩酸及び硫酸である。これらは、用いられるホスフィンの量に基づいて、約 0.9~約 1.1当量の量で通常使用される。本発明方法の文脈において製造される一般式 I のホスホニウム塩のカウンターイオン X は、上記の酸、特に塩酸、硫酸及び臭化水素酸のアニオンにより通常形成される。

20

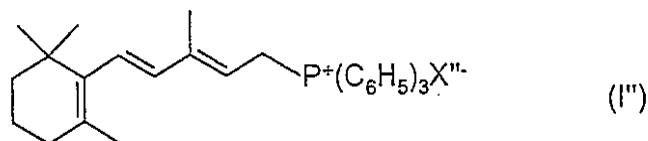
【0038】

求電子試薬としての有機ハロゲン化物の場合、一般式 I の上記ホスホニウム塩のカウンターイオン X は、置換されたハロゲン化物イオン、特に Cl または Br により通常形成される。

【0039】

本発明方法の実に特に好ましい実施形態は、一般式 I "

【化8】



30

【0040】

(式中

X'' は Cl、Br 又は HSO₄ である) で表される第4級ホスホニウム塩を製造するために、

トリフェニルホスフィンを本発明による方法で -ビニルイオノールと反応させることである。

40

【0041】

本発明方法が通常行われる反応条件には、特別に要求されるものはない。例えば、反応温度、選択された溶媒混合物中の出発材料の濃度、反応時間、そしてまた使用される試薬の純度は、例えば、当業者によく知られた範囲内で一般的に変化し、そして例えば Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" [Methods of organic chemistry], Volume 12/1, Thieme, Stuttgart, 1963 and Volume E1, Thieme, Stuttgart, 1982 又はそのほかに Johnson, Kaska, Starzewski, Pixon "Ylides and Imines of Phosphorus", Wiley, New York, 1993 で調べることができる。

【0042】

50

通常、反応させるべき求電子試薬は、約50～約99%の純度で使用される。選択されたホスフィン、約80～約99.5%の純度で、そして求電子試薬に対して約等モル比で、すなわち求電子試薬の量に基づいて、0.9～1.1当量で使用される。アルコール又はエステルを求電子試薬として反応させるならば、反応は、既に述べたように、有機酸又は無機酸の存在下で有利に行われる。好ましくは、塩酸は通常は約10～36重量%濃度の水溶液の形態で、又は硫酸は約70～98重量%濃度の水溶液の形態で使用される。好ましくは、特に約70～80重量%の濃度を有する硫酸水溶液が使用される。選択された酸は、反応させるべき求電子試薬の量に基づいて、約0.9～約1.2当量の量で使用される。

【0043】

反応手順は、当業者に公知の方法における手順と原則として変わりはない。通常、ホスフィンを選択された三成分溶媒混合物に装入し、次いで、求電子試薬としてアルコール又はエステルの反応の場合には、酸を添加する。しかしながら、他の添加順序も可能である。酸はゆっくりと、できれば滴状で、そしてほぼ室温～約70℃の温度で添加される。従って、酸の添加は約1～約10時間後に終了する。反応させるべき求電子試薬は、同時に又は時間をずらして、通常は酸の添加が終了した後に添加することができ、そして同じ温度範囲で一般的に行われ、そして同様に約1～約10時間後に一般的に終了する。変換を完了させるために、反応混合物は、特定した温度範囲で一般的にさらに後攪拌される。

10

【0044】

反応容器又は反応器には、特別に要求されるものはない。当業者に本来公知の方法により、反応混合物を仕上げ処理し、そして反応生成物を単離することができる。

20

【0045】

特に有利には、本発明により使用される三成分溶媒混合物は、反応が終了した後に反応混合物の残りの成分から分離され、そして反応工程に戻して再循環される。ここで、三成分溶媒混合物の元の組成を回復すべきことが必要な場合がある。これは、選択された溶媒混合物の1種又は2種の成分の添加により好都合に行われる。明らかに、このようにして、最初に選択された組成とは異なる他の任意の組成を設定することもできる。

【0046】

記載した方法によって、所望のホスホニウム塩は優れた収率及び高い純度で得られ、これは、特に工業的規模の反応にとって、特に有利である。しかしながら、原則として、本方法は、如何なる規模でも良好な成功裏に行うことができる。

30

【0047】

本発明方法のもう一つの特別な利点は、三成分溶媒混合物の好適な組成によって、合成すべきホスホニウム塩の望ましくない沈殿又は結晶化を、一般的にほとんど大部分防止できることである。結果として、記載した方法はまた、連続的に実施される工業的規模の反応のためにも特に適している。

【0048】

本発明方法は、ポリイソプレノイド、カロチノイド及びレチノイドの製造のための価値ある出発材料又は中間体である第4級ホスホニウム塩を製造するために特に適している。

【0049】

従って、本発明はまた、ポリイソプレノイド、特にレチノール(ビタミンA)、ビタミンAアセテート、ビタミンAプロピオネート、ビタミンAパルミテート、レチナール、レチノイン酸、 β -カロチン、 γ -カロチン、 δ -カロチン、ゼアキサントフェン、アスタキサントフェン、カンタキサントフェン、リコピン、シトラキサントフェン、 β -アポ-8'-カロチナール、クロセチン、 β -クリプトキサントフェン、 γ -クリプトキサントフェン、フィトエン、ルテイン、ピキシン、カプキサントフェン、カプソルピン、 β -アポ-8'-カロチン酸メチルエステル、 β -アポ-8'-カロチン酸エチルエステル、 β -アポ-8'-カロチン酸プロピオニルエステル、 β -アポ-8'-カロチン酸パルミチルエステルを製造するための、本発明方法により製造されたホスホニウム塩の使用に関する。

40

【実施例】

【0050】

50

以下の実施例は、本発明の説明に役立つが、決して本発明を限定するものではない。

【0051】

実施例 1 :

三成分溶媒混合物中での -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩の製造

139.7 g のトリフェニルホスフィン、206.8 g のメタノール、44.46 g の水及び40.68 g のヘプタンからなる溶媒混合物に 40 で攪拌しながら装入した。1時間かけて、72.7 g の75%濃度の硫酸を滴下した。次いで、130 g の純度92.1%の -ビニルイオノールを2時間かけて添加し、そして温度を50 に高め、この混合物をさらに4時間攪拌した。抽出により仕上げ処理した後、 -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩を99.9%の収率(使用したトリフェニルホスフィンに基づく)で得た。

10

【0052】

比較例 1 :

アセトン中での -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩の製造

90.8 g のトリフェニルホスフィン、396 g のアセトンに攪拌しながら装入し、そして36.9 g の96%濃度の硫酸及び8.45 g の92.1%濃度の -ビニルイオノールを同時に37 で2時間かけて添加した。90分後に結晶化が始まった。この混合物を25 でさらに3時間攪拌し、次いで15 に冷却し、そして最後に吸引濾過した。これは、 -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩を、理論値の69.2%(使用したトリフェニルホスフィンに基づく)に相当する134.6 g の量で生成した。

20

【0053】

比較例 2 :

メタノール中での -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩の製造

181.6 g のトリフェニルホスフィン、396 g のメタノール中に60 の温度で攪拌しながら装入し、そして73.75 g の96%濃度の硫酸を1時間かけて添加し、次いで169 g の92.1%濃度の -ビニルイオノールを10分間かけて添加した。この混合物を60 でさらに1時間攪拌し、次いで抽出により仕上げ処理した。これは、理論値の96.3%(使用したトリフェニルホスフィンに基づく)に相当する375 g の -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩を生成した。

【0054】

さらに4時間の攪拌時間によって、目的化合物の収率は理論値の95.5%に低下した。

30

【0055】

比較例 3 :

メタノール/水混合物中での -イオノリデントリフェニルホスホニウム硫酸水素塩の製造

585.5 g のトリフェニルホスフィン、1014.2 g のメタノール及び221.4 g の水の混合物中に攪拌しながら40 で装入した。次いで、304.7 g の75%濃度の硫酸を1時間かけて滴下し、これに引き続き、544.8 g の92.1%濃度の -ビニルイオノールを4時間かけて50 の温度で添加した。このバッチをさらに4時間50 で攪拌し、そして抽出により仕上げ処理した。これは、目的化合物を理論値の97.9%の収率(使用したトリフェニルホスフィンに基づく)で生成した。

40

フロントページの続き

- (72)発明者 スザルバス, ラズロ
ドイツ連邦共和国 67071 ルートビヒスハーフェン, カール-ディリンガー-シュトラッセ
14
- (72)発明者 マッソーネ, クレメンス
ドイツ連邦共和国 67098 バット デュルクハイム, ヘーエンヴェグ 8
- (72)発明者 ラース, ハラルト
ドイツ連邦共和国 67133 マクスドルフ, ソールシュトラッセ 105
- (72)発明者 エクセナー, カイ, ミヒャエル
ドイツ連邦共和国 69214 エッペルハイム, ゲルハルト-ハウトマン-シュトラッセ 6
- (72)発明者 グラス, デトレフ
ドイツ連邦共和国 67227 フランケンタール, アルブレヒト-デューラー-リング 14

審査官 神野 将志

- (56)参考文献 特表平07-508507(JP, A)
特開昭54-009248(JP, A)
特開平08-311021(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F 9/54