

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-193493

(P2017-193493A)

(43) 公開日 平成29年10月26日(2017.10.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 45/42 (2006.01)	C07C 45/42 CSP	4G169
C07C 47/21 (2006.01)	C07C 47/21	4H006
C07C 43/315 (2006.01)	C07C 43/315	4H039
B01J 31/28 (2006.01)	B01J 31/28 Z	
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00 300	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2016-83120 (P2016-83120)
 (22) 出願日 平成28年4月18日 (2016.4.18)

(71) 出願人 000002060
 信越化学工業株式会社
 東京都千代田区大手町二丁目6番1号
 (74) 代理人 100085545
 弁理士 松井 光夫
 (74) 代理人 100114591
 弁理士 河村 英文
 (72) 発明者 馬場 啓弘
 新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信
 越化学工業株式会社 合成技術研究所内
 (72) 発明者 三宅 裕樹
 新潟県上越市頸城区西福島28番地1 信
 越化学工業株式会社 合成技術研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 末端共役ジエン構造を有する脂肪族アルデヒド化合物の製造方法及びその中間体

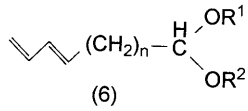
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】酸化反応が不要な末端共役ジエナル化合物の製造方法と、当該方法の有用な中間体である末端ヒドロキシアセタール化合物を提供する。

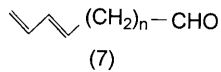
【解決手段】アルキナール＝アセタール化合物(1)を出発原料として、メタル化反応により有機金属化合物(2)、エチレン＝オキシドの付加反応によりヒドロキシアールキナール＝アセタール化合物(3)、還元反応により三重結合をZ-二重結合に変換して(E)-ヒドロキシアールケナール＝アセタール化合物(4)、ヒドロキシ基を脱離基Xに変換して(E)-アルケナール＝アセタール化合物(5)及び、HXを脱離して(E)-ジエナル＝アセタール化合物(6)を経てアセタールをアルデヒドへ変換して、(E)-ジエナル化合物(7)を得る工程とを少なくとも含む(E)-ジエナル化合物の製造方法。

【選択図】なし

で表される脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物を得る工程と、
得られた脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物の脱離反応により、
前記 (E) - アルケナール = アセタール化合物から H X を脱離して下記一般式 (6)
【化 6】



で表される (E) - ジエナール = アセタール化合物を得る工程と、
得られた (E) - ジエナール = アセタール化合物の加水分解反応により、前記 (E) -
ジエナール = アセタール化合物のアセタールをアルデヒドに変換して下記一般式 (7)
【化 7】



で表される (E) - ジエナール化合物を得る工程と
を少なくとも含む (E) - ジエナール化合物の製造方法。

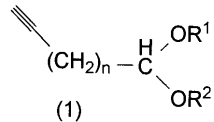
【請求項 2】

前記 (E) - ジエナール化合物が、(E) - 11, 13 - テトラデカジエナールである
請求項 1 に記載の (E) - ジエナール化合物の製造方法。

【請求項 3】

下記一般式 (1)

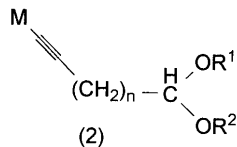
【化 8】



(式中、n は 2 ~ 11 の整数を表し、R¹ および R² はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 10
の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数 2 ~ 10 の二価の炭化水素基を表す
。)

で表されるアルキナール = アセタール化合物のメタル化反応により、前記アルキナール =
アセタール化合物の末端アルキンにメタル化して下記一般式 (2)

【化 9】

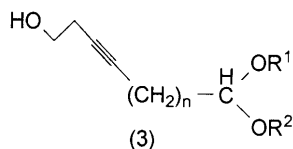


(式中、M はカチオン部を表す。)

で表される有機金属化合物を得る工程と、

得られた有機金属化合物のエチレン = オキシドへの付加反応により、下記一般式 (3)

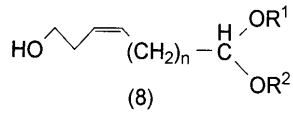
【化 10】



で表されるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物を得る工程と、

得られたヒドロキシアルキナール = アセタール化合物の還元反応により、前記ヒドロキシアルキナール = アセタール化合物の三重結合を Z - 二重結合に変換して下記一般式 (8)

【化 1 1】

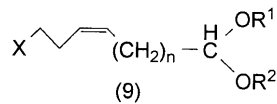


で表される (Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物を得る工程と、

10

得られた (Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物の官能基変換反応により、前記 (Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物のヒドロキシル基を脱離基 X に変換して下記一般式 (9)

【化 1 2】



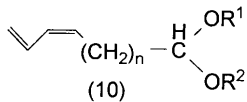
(式中、X は脱離基を表す。)

20

で表される脱離基 X を有する (Z) - アルケナール = アセタール化合物を得る工程と、

得られた脱離基 X を有する (Z) - アルケナール = アセタール化合物の脱離反応により、前記 (Z) - アルケナール = アセタール化合物から H X を脱離して下記一般式 (1 0)

【化 1 3】

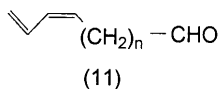


で表される (Z) - ジエナール = アセタール化合物を得る工程と、

30

得られた (Z) - ジエナール = アセタール化合物の加水分解反応により、前記 (Z) - ジエナール = アセタール化合物のアセタールをアルデヒドに変換して下記一般式 (1 1)

【化 1 4】



で表される (Z) - ジエナール化合物を得る工程と

を少なくとも含む (Z) - ジエナール化合物の製造方法。

【請求項 4】

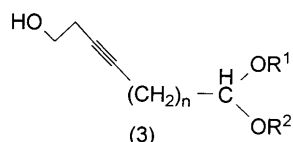
40

前記 (Z) - ジエナール化合物が、(Z) - 1 1 , 1 3 - テトラデカジエナールである請求項 3 に記載の (Z) - ジエナール化合物の製造方法。

【請求項 5】

下記一般式 (3)

【化 1 5】



50

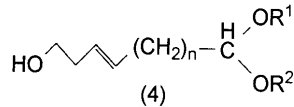
(式中、 n は2～11の整数を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数1～10の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数2～10の二価の炭化水素基を表す。)

で表されるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物。

【請求項6】

下記一般式(4)

【化16】



10

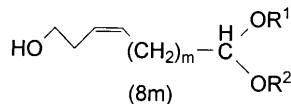
(式中、 n は2～11の整数を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数1～10の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数2～10の二価の炭化水素基を表す。)

で表される(E)-ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物。

【請求項7】

下記一般式(8m)

【化17】



20

(式中、 m は5～11の整数を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数1～10の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数2～10の二価の炭化水素基を表す。)

で表される(Z)-ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、昆虫の性フェロモンとして、末端共役ジエン構造を有する脂肪族アルデヒド化合物の製造方法及びそれに用いる合成中間体に関する。

30

【背景技術】

【0002】

昆虫の性フェロモンは、通常雌個体が雄個体を誘引する機能をもつ生物活性物質であり、少量で高い誘引活性を示す。性フェロモンは、発生予察や地理的な拡散(特定地域への侵入)の確認の手段として、また、害虫防除の手段として広く利用されている。害虫防除の手段としては、大量誘殺(Mass trapping)、誘引殺虫法(Lure & KillまたはAttract & Kill)、誘引感染法(Lure & infectまたはAttract & infect)や交信攪乱法(Mating disruption)と呼ばれる防除法が広く実用に供されている。性フェロモンの利用にあたっては必要量のフェロモン原体を経済的に製造することが、基礎研究のために、更には、応用のために必要とされる。

40

【0003】

Blackheaded Budwormは、米国に分布し、森林地帯に深刻な被害を与える食葉害虫である。Blackheaded Budwormの性フェロモンとしては(E)-11,13-テトラデカジエナールが知られている。

(E)-11,13-テトラデカジエナールの製造方法として、9-クロロノナナール = ジエチル = アセタールをグリニャール試薬へ変換し、1,4-ペンタジエン-3-イル = イソブチラートとの反応、次いで、アセタールの加水分解により合成する方法が報告さ

50

れている（特許文献1）。

【0004】

South American Tortricid Mothは、ウルグアイ、ブラジルなど南米に分布し、落葉果樹やブドウ等、種々の作物に被害を与えるため、経済的に非常に重要な害虫である。

Legrandらは、South American Tortricid Mothのトラップ試験では、(Z)-11,13-テトラデカジエナール、(Z)-11,13-テトラデカジエニル=アセテートの10:1の混合物が、最も誘引効果の高い組み合わせであったことを報告している（非特許文献1）。また、彼らはこの文献において、11-プロモ-1-ウンデカノールのアセチル化、次いでホスホニウム塩への変換、このホスホニウム塩から調製されるリンイリドとアクロレインとのWittig反応により(Z)-11,13-テトラデカジエニル=アセテートの合成、次いで加水分解、酸化反応により(Z)-11,13-テトラデカジエナールの合成も行っている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特表2012-507520号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Z.Naturforsch.59C,709-712(2004)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、特許文献1の場合、9-クロロノナナール=ジエチル=アセタールから11,13-テトラデカジエナールまでの通算収率はわずか24.3%と低い。また、主鎖の構築と末端共役ジエンの形成を同時に行っているが、末端共役ジエンは不安定であるため、グリニャール試薬等の有機金属化合物を経由することにより二重結合の幾何の異性化が起こる可能性があり、高純度の末端ジエンを得ることは困難であると考えられる。実際、得られた11,13-テトラデカジエナールのE体とZ体の比も76:24となっており、E体純度としては高いものではない。

【0008】

また、非特許文献1の場合、Wittig反応により主鎖の構築と末端共役ジエンの形成を同時に行っているが、精製後の単離収率は22%と低く、原料として使用するアクロレインは工業的にも入手が困難であることや、反応温度は-78と工業的には実施し難い温度である。さらには、大量に副生するトリフェニルホスフィン=オキシドの除去方法や廃棄等の問題もあることから、末端ジエナール化合物の合成にWittig反応を利用することは工業的には難しい。また、この文献中では、アルコールの酸化によりアルデヒドを構築しているが、酸化剤として有害なクロム廃棄物を生成する二クロム酸ピリジニウム(PDC)を用いていることから、工業的には実施が困難である。さらに、各工程の中間体の分離や精製にクロマトグラフィーを用いている点からも工業的合成方法とは言い

【0009】

このように、従来の製造方法では、収率、中間体及び目的物の分離や精製の手段等の理由で、十分量の(E)-11,13-テトラデカジエナール、及び、(Z)-11,13-テトラデカジエナールを工業的に製造するのは非常に困難と考えられた。

【0010】

本発明者らは、末端共役ジエンの形成を伴う増炭反応又は末端共役ジエンの形成後の増炭反応により末端共役ジエナールを合成する方法では、異性体純度及び収率が低下する可能性があると考え、必要な炭素骨格を構築後に末端共役ジエンを形成することにより、異

10

20

30

40

50

性体純度が高く、かつ、良好な収率で末端共役ジエナール化合物を合成できると考えた。また、アルデヒド前駆体としてアセタールを有する化合物を用いることにより、酸化反応を行うことなくアルデヒドを合成できると考えた。

すなわち、アルキンとアセタールを有する化合物を合成できれば、アルキンをE又はZ体のアルケンへと選択的に還元し、その後に末端共役ジエン形成及び加水分解を行うことにより、高純度のE及びZ体の末端共役ジエナール化合物を得ることができると考えた。

【0011】

本発明は上記事情に鑑みなされたもので、生物学的又は農学的活性試験や実際の応用又は利用等に必要な十分量の原体を供給するために、酸化反応は不要で、純度良く良好な収率で末端共役ジエナール化合物を製造する方法と、末端共役ジエナール化合物を製造するための有用な中間体である末端ヒドロキシアセタール化合物を提供することを目的とする。

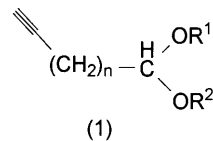
10

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の一つの態様では、下記一般式(1)

【化1】

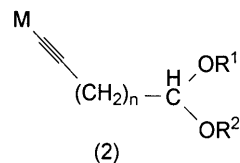


20

(式中、nは2～11の整数を表し、R¹およびR²はそれぞれ独立して炭素数1～10の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数2～10の二価の炭化水素基を表す。)

で表されるアルキナール＝アセタール化合物のメタル化反応により、前記アルキナール＝アセタール化合物の末端アルキンをメタル化して下記一般式(2)

【化2】

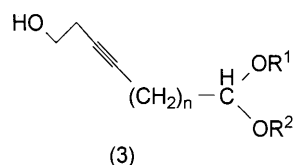


30

(式中、Mはカチオン部を表す。)

で表される有機金属化合物を得る工程と、得られた有機金属化合物のエチレン＝オキシドへの付加反応により、下記一般式(3)

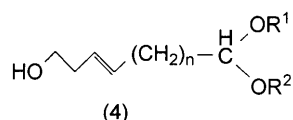
【化3】



40

で表されるヒドロキシアリキナール＝アセタール化合物を得る工程と、得られたヒドロキシアリキナール＝アセタール化合物の還元反応により、前記ヒドロキシアリキナール＝アセタール化合物の三重結合をE-二重結合に変換して下記一般式(4)

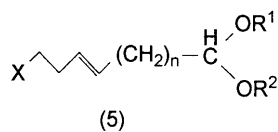
【化4】



50

で表される (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物を得る工程と、得られた (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物の官能基変換反応により、前記 (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物のヒドロキシル基を脱離基 X に変換して下記一般式 (5)

【化 5】

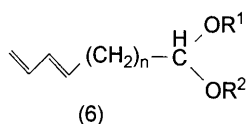


10

(式中、X は脱離基を表す。)

で表される脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物を得る工程と、得られた脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物の脱離反応により、前記 (E) - アルケナール = アセタール化合物から HX を脱離して下記一般式 (6)

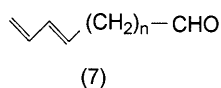
【化 6】



20

で表される (E) - ジエナール = アセタール化合物を得る工程と、得られた (E) - ジエナール = アセタール化合物の加水分解反応により、前記 (E) - ジエナール = アセタール化合物のアセタールをアルデヒドに変換して下記一般式 (7)

【化 7】

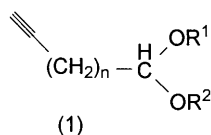


で表される (E) - ジエナール化合物を得る工程とを少なくとも含む (E) - ジエナール化合物の製造方法が提供される。

30

本発明の他の態様では、下記一般式 (1)

【化 8】

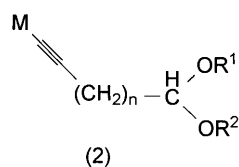


(式中、n は 2 ~ 11 の整数を表し、R¹ および R² はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 10 の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数 2 ~ 10 の二価の炭化水素基を表す。)

40

で表されるアルキナール = アセタール化合物のメタル化反応により、前記アルキナール = アセタール化合物の末端アルキンをメタル化して下記一般式 (2)

【化 9】



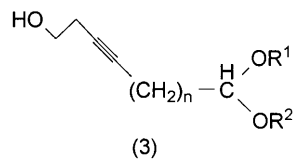
(式中、M はカチオン部を表す。)

で表される有機金属化合物を得る工程と、得られた有機金属化合物のエチレン = オキシド

50

への付加反応により、下記一般式(3)

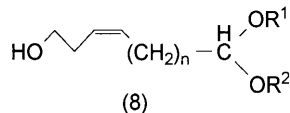
【化10】



で表されるヒドロキシアルキナール=アセタール化合物を得る工程と、得られたヒドロキシアルキナール=アセタール化合物の還元反応により、前記ヒドロキシアルキナール=アセタール化合物の三重結合をZ-二重結合に変換して下記一般式(8)

10

【化11】

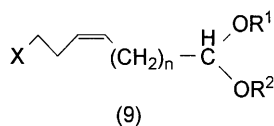


で表される(Z)-ヒドロキシアルケナール=アセタール化合物を得る工程と、

得られた(Z)-ヒドロキシアルケナール=アセタール化合物の官能基変換反応により、前記(Z)-ヒドロキシアルケナール=アセタール化合物のヒドロキシル基を脱離基Xに変換して下記一般式(9)

20

【化12】



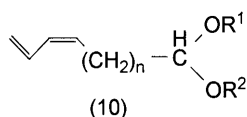
(式中、Xは脱離基を表す。)

で表される脱離基Xを有する(Z)-アルケナール=アセタール化合物を得る工程と、

得られた脱離基Xを有する(Z)-アルケナール=アセタール化合物の脱離反応により、前記(Z)-アルケナール=アセタール化合物からHXを脱離して下記一般式(10)

30

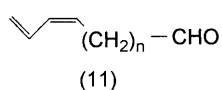
【化13】



で表される(Z)-ジエナール=アセタール化合物を得る工程と、得られた(Z)-ジエナール=アセタール化合物の加水分解反応により、前記(Z)-ジエナール=アセタール化合物のアセタールをアルデヒドに変換して下記一般式(11)

40

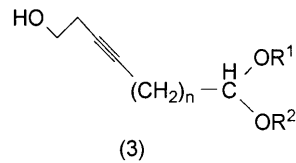
【化14】



で表される(Z)-ジエナール化合物を得る工程とを少なくとも含む(Z)-ジエナール化合物の製造方法が提供される。

本発明の他の態様では、下記一般式(3)

【化 1 5】



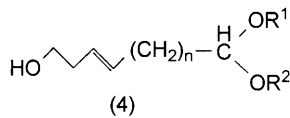
(式中、 n は 2 ~ 11 の整数を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 10 の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数 2 ~ 10 の二価の炭化水素基を表す。)

で表されるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物が提供される。

10

本発明の他の態様では、下記一般式 (4)

【化 1 6】



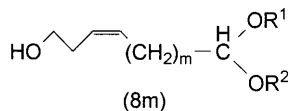
(式中、 n は 2 ~ 11 の整数を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 10 の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数 2 ~ 10 の二価の炭化水素基を表す。)

20

で表される (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物が提供される。

本発明の他の態様では、下記一般式 (8m)

【化 1 7】



(式中、 m は 5 ~ 11 の整数を表し、 R^1 および R^2 はそれぞれ独立して炭素数 1 ~ 10 の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数 2 ~ 10 の二価の炭化水素基を表す。)

30

で表される (Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物が提供される。

【発明の効果】

【0013】

本発明によれば、アルキンとアセタールを有するヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) を合成することにより、アルキンを選択的に E 又は Z 体のアルケンへと還元し、次いで、ヒドロキシ基の脱離基への変換を経由した脱離による末端共役ジエンを形成し、最後にアセタールの加水分解を行い、E 及び Z 体の末端共役ジエナール化合物の合成が可能となる。還元後の脱離反応工程又は加水分解反応工程は、どちらの工程でも異性化はほとんど生じることなく、高純度の末端共役ジエナール化合物を合成できる。さらに

40

このように、本発明によれば、酸化反応は不要で、純度良く良好な収率で E 及び Z 体の末端共役ジエナール化合物を製造する方法を提供できる。また、末端共役ジエナール化合物を製造するための有用な中間体であるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) 及び (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (4) 及び (Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (8)、(8m) を提供できる。

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明の実施の形態を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものでは

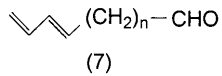
50

ない。

最初に、(E)-11,13-テトラデカジエナル等の下記一般式(7)で表される(E)-ジエナル化合物の製造について述べる。一般式(7)中、nは2~11の整数を表す。

【0015】

【化18】



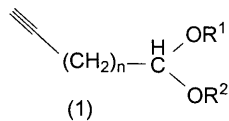
10

【0016】

本発明の出発原料は、公知の方法で合成される下記一般式(1)に示すアルキナル=アセタール化合物である。一般式(1)中、nは2~11の整数を表し、R¹およびR²はそれぞれ独立して炭素数1~10の一価の炭化水素基を表すか、両者が結合して炭素数2~10の二価の炭化水素基を表す。

【0017】

【化19】



20

【0018】

R¹およびR²における一価の炭化水素基としては、炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~5の一価の炭化水素基が挙げられる。一価の炭化水素基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、イソプロピル基等の直鎖状、分岐状の飽和炭化水素基の他、2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-プロピニル基等の直鎖状、分岐状の不飽和炭化水素基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の環状炭化水素基が挙げられ、これらと異性体の関係にある炭化水素基でも良い。また、これらの炭化水素基の水素原子中の一部がメチル基、エチル基等で置換されていても良い。これらの炭化水素基のうち、脱保護における反応性や精製の容易さを考慮すると、反応性が高く、脱保護により生成する副生物が水洗や濃縮によって容易に除去可能なメチル基、エチル基、n-プロピル基等を特に好ましい例として挙げる事ができる。

30

【0019】

次に、R¹およびR²が結合して炭素数2~10の二価の炭化水素基を表す場合について述べる。二価の炭化水素基としては、炭素数2~10、より好ましくは炭素数2~6の二価の炭化水素基が挙げられる。二価の炭化水素基としては、例えば、エチレン基、1,2-プロピレン基、1,3-プロピレン基、2,2-ジメチル-1,3-プロピレン基、1,2-ブチレン基、1,3-ブチレン基、1,4-ブチレン基、2,3-ブチレン基、2,3-ジメチル-2,3-ブチレン基等の直鎖状、分岐状の飽和炭化水素基の他、1-ビニルエチレン基、2-メチレン-1,3-プロピレン基、(Z)-2-ブテン-1,4-ジイル基等の直鎖状、分岐状の不飽和炭化水素基、1,2-シクロプロピレン基、1,2-シクロブチレン基、1,2-シクロペンチレン基、1,2-シクロヘキシレン基、1,2-フェニレン基等の環状炭化水素基が挙げられ、これらと異性体の関係にある炭化水素基でも良い。また、これらの炭化水素基の水素原子中の一部がメチル基、エチル基等で置換されていても良い。これらの炭化水素基のうち、脱保護における反応性や精製の容易さ、入手の容易さを考慮すると、二価の炭化水素基の特に好ましい例として、エチレン基、1,2-プロピレン基、1,3-プロピレン基等を挙げられる。

40

【0020】

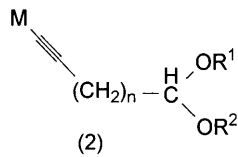
次に、アルキナル=アセタール化合物(1)のメタル化反応により、下記一般式(2)

50

)で表される有機金属化合物を調製するメタル化工程について述べる。一般式(2)中、 n 、 R^1 、 R^2 は、上記と同様である。Mはカチオン部を表す。

【0021】

【化20】



【0022】

10

有機金属化合物(2)は、基質であるアルキナル=アセタール化合物(1)1molに対し、好ましくは0.01~1000mol、より好ましくは0.1~100molの金属試薬を用いて、溶媒中又は無溶媒で、加熱又は冷却下で、メタル化(Metalation)することにより調製できる。

Mのカチオン部では、具体的には、Na、Li、MgX、ZnX、Cu、CuX(Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す)が特に好ましい。

【0023】

メタル化に使用する金属試薬としては、ナトリウム等の単体金属や、メチルリチウム、エチルリチウム、 n -プロピルリチウム、 n -ブチルリチウム、2-プロペニルリチウム、イソプロペニルリチウム、リチウム=ヘキサメチルジシラジド、リチウム=ジイソプロピルアミド等の有機リチウム試薬、メチルマグネシウム=クロリド、メチルマグネシウム=ブロミド、メチルマグネシウム=ヨージド、エチルマグネシウム=クロリド、エチルマグネシウム=ブロミド、エチルマグネシウム=ヨージド、 n -プロピルマグネシウム=クロリド、 n -プロピルマグネシウム=ブロミド、 n -プロピルマグネシウム=ヨージド等の有機マグネシウム試薬を含む有機金属試薬等が挙げられ、好ましい例として、 n -ブチルリチウム、メチルマグネシウム=クロリド等が挙げられる。

20

【0024】

メタル化に使用する溶媒としては、有機金属化合物(2)が反応しないものであれば特に制限されないが、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、ジエチル=エーテル、ジブチル=エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が好ましく、これらの溶媒は単独もしくは混合して使用することができる。メタル化に使用する溶媒の量は、基質であるアルキナル=アセタール化合物(1)1molに対し、好ましくは1gから10,000gである。

30

【0025】

メタル化の反応温度は、金属元素の種類や金属試薬の調製方法に拠るが、好ましくは-78~-120、より好ましくは-50~-100、さらに好ましくは-30~-80で行うのが良い。

メタル化の反応時間は、任意に設定できるが、通常0.5~72時間程度である。

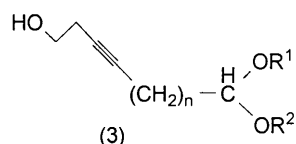
【0026】

次に、調製した有機金属化合物(2)のエチレン=オキシドへの付加反応により、下記一般式(3)で表されるヒドロキシアルキナル=アセタール化合物を得る工程について述べる。一般式(3)中、 n 、 R^1 、 R^2 は、上記と同様である。

40

【0027】

【化21】



【0028】

50

ヒドロキシアルキナール＝アセタール化合物(3)は、基質である有機金属化合物(2)を、基質1molに対し、好ましくは1～1000mol、より好ましくは1～100molのエチレン＝オキシドへ、溶媒中又は無溶媒で、必要に応じて加熱又は冷却し、付加させることにより合成できる。

付加反応に使用する溶媒としては、有機金属化合物(2)が反応しないものであれば特に制限されないが、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、ジエチル＝エーテル、ジブチル＝エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類が好ましく、これらの溶媒は単独もしくは混合して使用することができる。付加反応に使用する溶媒の量は、基質である有機金属化合物(2)1molに対し、好ましくは10g～10,000gである。

10

【0029】

付加反応の反応温度は、好ましくは-78～120、より好ましくは0～100で行うのが良い。

付加反応の反応時間は、任意に設定できるが、ガスクロマトグラフィー(GC)やシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)で反応を追跡して反応を完結させることが収率の点で望ましく、通常0.5～72時間程度である。目的のヒドロキシアルキナール＝アセタール化合物(3)の単離と精製は、減圧蒸留や各種クロマトグラフィー等の通常の有機合成における精製方法から適宜選択して用いることができるが、工業的経済性の観点から減圧蒸留が好ましい。一般式(3)の具体例としては、11-ヒドロキシ-8-ウンデシナール＝ジエチル＝アセタール、14-ヒドロキシ-11-テトラデシナール＝ジエチル＝アセタールが挙げられる。

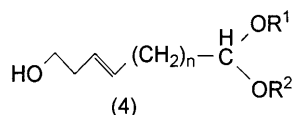
20

【0030】

次に、ヒドロキシアルキナール＝アセタール化合物(3)の還元反応により、下記一般式(4)で表される(E)-ヒドロキシアルケナール＝アセタール化合物を得る工程について述べる。一般式(4)中、n、R¹、R²は、上記と同様である。

【0031】

【化22】



30

【0032】

(E)-ヒドロキシアルケナール＝アセタール化合物(4)は、基質であるヒドロキシアルキナール＝アセタール化合物(3)に対し、還元剤を用いて、溶媒中又は無溶媒で、必要に応じて加熱又は冷却することにより合成できる。

還元の方法としては、例えば、還元剤として水素を用いる接触水素添加反応、金属水素化物を用いる還元反応等を挙げることができ、好ましい例として、金属水素化物を用いる還元反応が挙げられる。

金属水素化物を用いる還元法において、水素化還元剤としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウム＝リチウム、水素化ホウ素＝リチウム、ジボランなどを挙げることができ、好ましい例として、水素化アルミニウム＝リチウムが挙げられる。還元反応に用いる金属水素化物の量としては、基質であるヒドロキシアルキナール＝アセタール化合物(3)1molに対し、好ましくは0.01～100mol、より好ましくは0.1～50molである。

40

【0033】

還元反応に使用する溶媒としては、用いる還元剤の種類にもよるが、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、ジエチル＝エーテル、ジブチル＝エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジグリム等のエーテル類が好ましく、これらの溶媒は単独もしくは混合して使用することができる。還元反応に使

50

用する溶媒の量は、基質であるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) 1 m o l に対し、好ましくは 1 0 g ~ 1 0 , 0 0 0 g である。

【 0 0 3 4 】

還元反応の反応温度は、好ましくは - 7 8 から溶媒の沸点温度、より好ましくは - 1 0 ~ 2 0 0 である。

還元反応の反応時間は、任意に設定できるが、ガスクロマトグラフィー (G C) やシリカゲル薄層クロマトグラフィー (T L C) で反応を追跡して反応を完結させることが収率の点で望ましく、通常 0 . 5 ~ 7 2 時間程度である。得られる (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (4) は特に精製操作を必要とせず、粗生成物のまま次工程へ用いることができるが、精製を行う場合は、減圧蒸留や各種クロマトグラフィー等の通常
10

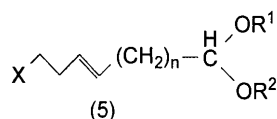
【 0 0 3 5 】

次に、(E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (4) の官能基変換反応により、下記一般式 (5) で表される脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物を得る工程について述べる。一般式 (5) 中、n、R¹、R² は、上記と同様であり、X は脱離基を表す。

【 0 0 3 6 】

【 化 2 3 】

20



【 0 0 3 7 】

X の脱離基としては、例えば、塩素、臭素等のハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の置換基を有していてもよいアルカンスルホニルオキシ基、または、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基等のアレーンスルホニルオキシ基を用いることができるが、塩
30

【 0 0 3 8 】

脱離基としてハロゲン原子を用いる場合のハロゲン化剤としては、塩化チオニル、臭化チオニル等のハロゲン化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、五臭化リン等のハロゲン化リン化合物、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン化合物、ジクロロトリフェニルホスホラン、ジブロモトリフェニルホスホラン等の芳香族ハロゲン化リン化合物等が挙げられる。また、メタンスルホニル = クロリド、エタンスルホニル = クロリド、トリフルオロメタンスルホニル = クロリド等のスルホン酸ハロゲン化物を用いると、(E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (4) の水酸基はスル
40

【 0 0 3 9 】

脱離基として置換基を有していてもよいアルカンスルホニルオキシ基を用いる場合のアルカンスルホン化剤としては、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の置換基を有していてもよいアルカンスルホン酸、メタンスルホン酸無水物、エタンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の置換基を有していてもよいアルカンスルホン酸無水物、または、メタンスルホニル = クロリド、エタン
50

脱離基としてアレーンスルホニルオキシ基を用いる場合のアレーンスルホン化剤として

50

は、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等のアレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸無水物、p - トルエンスルホン酸無水物等のアレンスルホン酸無水物、または、ベンゼンスルホニル = クロリド、p - トルエンスルホニル = クロリド等のアレンスルホン酸ハロゲン化物が挙げられる。

【0040】

官能基変換反応の条件としては、強酸性条件下で反応を行うと基質のアセタールが分解されてしまう可能性が考えられることから、本反応は塩基性もしくは弱酸性条件下で反応を行うことが好ましく、好ましい例として、スルホン酸ハロゲン化物と塩基を用いた反応が挙げられる。

塩基としては、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ - n - プロピルアミン、トリ - n - ブチルアミン、ジアザビスクロノネン (DBN)、ジアザビスクロウンデセン (DBU)、N - メチルモルホリン、N, N - ジメチルアニリン等のアミン類、ピリジン、メチルエチルピリジン、ルチジン、N, N - ジメチル - 4 - アミノピリジン等のピリジン類、イミダゾール、ピラゾール類等の有機塩基類、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸バリウム等のアルカリ金属若しくはアルカリ土類金属の炭酸塩、ナトリウム = エトキシド等の金属アルコキシド、ナトリウム = アミド、リチウム = アミド等のアルカリ金属アミド、又は水素化ナトリウム、水素化リチウム等の水素化アルカリ金属等の無機塩基類等が挙げられ、好ましい例として、ピリジン、トリエチルアミンを挙げることができる。

【0041】

官能基変換反応に使用する溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、ジエチル = エーテル、ジブチル = エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、トリクロロエチレン等の塩素系溶剤類、アセトン、メチル = ブチル = ケトン、メチル = イソブチル = ケトン等のケトン類、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (DMI)、ジメチル = スルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルホスホリック = トリアミド (HMPA) 等の非プロトン性極性溶媒類、アセトニトリルやブチロニトリル等のニトリル類が好ましく、これらを単独または混合して用いることができる。使用する溶媒の量としては、基質である (E) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (4) 1 mol に対し、好ましくは 10 ~ 10, 000 g である。

【0042】

官能基変換反応の反応温度は、反応条件によるが、好ましくは - 78 から溶媒の沸点温度、より好ましくは - 10 ~ 100 である。

官能基変換反応の反応時間は、任意に設定できるが、ガスクロマトグラフィー (GC) やシリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) で反応を追跡して反応を完結させることが収率の点で望ましく、通常 0.5 ~ 72 時間程度である。得られる脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物 (5) は特に精製操作を必要とせず、粗生成物のまま次工程へ用いることができるが、精製を行う場合は、減圧蒸留や各種クロマトグラフィー等の通常の有機合成における精製方法から適宜選択して用いることができ、工業的経済性の観点から減圧蒸留が好ましい。

【0043】

次に、脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物 (5) の脱離反応により、下記一般式 (6) で表される (E) - ジエナール = アセタール化合物を得る工程について述べる。一般式 (6) 中、n、R¹、R² は、上記と同様である。

【0044】

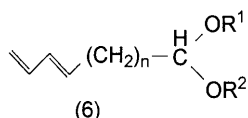
10

20

30

40

【化 2 4】



【 0 0 4 5 】

(E) - ジエナール = アセタール化合物 (6) は、基質である脱離基 X を有する (E) - アルケナール = アセタール化合物 (5) 1 mol に対し、好ましくは 0.01 ~ 100 mol の塩基を用いて、溶媒中又は無溶媒で必要に応じて加熱又は冷却し、HX を脱離させることにより合成できる。

脱離反応に用いる塩基としては、例えば、ナトリウム = メトキシド、ナトリウム = エトキシド、ナトリウム = t - ブトキシド、ナトリウム = t - アミロキシド、リチウム = メトキシド、リチウム = エトキシド、リチウム = t - ブトキシド、リチウム = t - アミロキシド、カリウム = メトキシド、カリウム = エトキシド、カリウム = t - ブトキシド、カリウム = t - アミロキシド等のアルコキシド類、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の水酸化物塩類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩類、メチルリチウム、エチルリチウム、n - ブチルリチウム、メチルマグネシウム = クロリド等の有機金属試薬、リチウム = ジイソプロピルアミド、リチウム = ヘキサメチルジシラジド、ナトリウム = ヘキサメチルジシラジド、リチウム = ジシクロヘキシルアミド等の金属アミド類、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等の水素化金属類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N, N - ジメチルアニリン、N, N - ジエチルアニリン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン、キノリン、ピロリジン、ペペリジン、コリジン、ルチジン、モルホリン、ピペラジン等の有機塩基類を挙げることができる。これらの塩基は単独で用いても複数の塩基を混合して用いてもよく、基質の種類や反応性や選択性を考慮して選択できる。これら塩基のうち、好ましい例として炭酸カリウム等の炭酸塩類を挙げることができる。

【 0 0 4 6 】

脱離反応に使用する溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロピル = アルコール、t - ブチル = アルコール、ベンジル = アルコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール等のアルコール類、ジエチル = エーテル、ジブチル = エーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、N, N - ジメチルホルムアミド (DMF)、1, 3 - ジメチル - 2 - イミダゾリジノン (DMI)、ジメチル = スルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルホスホリック = トリアミド (HMPA) 等の非プロトン性極性溶媒類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類が好ましく、これらを単独または混合して用いることができる。ここで、塩基と溶媒の選択において、水を含む溶媒中塩基としてアルコキシド類を使用する場合とアルコール類を含む溶媒中塩基として水酸化物塩類を使用する場合は、系内で同一の条件となると考えられる。

【 0 0 4 7 】

脱離反応の反応温度は、好ましくは - 78 から溶媒の沸点温度、より好ましくは - 10 ~ 100 である。

脱離反応の反応時間は、任意に設定できるが、ガスクロマトグラフィー (GC) やシリカゲル薄層クロマトグラフィー (TLC) で反応を追跡して反応を完結させることが収率の点で望ましく、通常 0.5 ~ 72 時間程度である。得られる (E) - ジエナール = アセタール化合物 (6) は特に精製操作を必要とせず、粗生成物のまま次工程へ用いることができるが、精製を行う場合は、減圧蒸留や各種クロマトグラフィー等の通常の有機合成における精製方法から適宜選択して用いることができ、工業的経済性の観点から減圧蒸留が好ましい。

10

20

30

40

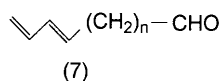
50

【 0 0 4 8 】

次に、(E)-ジエナール=アセタール化合物(6)の加水分解反応により、下記一般式(7)で表される(E)-ジエナール化合物を得る工程について述べる。一般式(7)中、nは上記と同様である。

【 0 0 4 9 】

【 化 2 5 】



10

【 0 0 5 0 】

(E)-ジエナール化合物(7)は(E)-ジエナール=アセタール化合物(6)に、酸と水、必要に応じて溶媒を加え、冷却または加熱することにより合成できる。

加水分解に用いる酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸類またはこれらの塩類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸等の有機酸類またはこれらの塩類、テトラフルオロホウ酸リチウム、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、ヨウ化亜鉛、四塩化錫、四臭化錫、二塩化錫、四塩化チタン、四臭化チタン、トリメチルシリル=ヨーゾド等のルイス酸類、アルミナ、シリカゲル、チタニア等の酸化物、モンモリロナイト等の鉱物を挙げることができ、これらは単独または混合して用いられる。酸の使用量は、経済性の点からは少量の酸が好ましく、実用上十分な反応速度が得られれば任意に設定できるが、基質である(E)-ジエナール=アセタール化合物(6)1molに対して、好ましくは0.00001mol~10,000mol、より好ましくは0.0001mol~1,000mol、さらに好ましくは0.001mol~100molである。

20

【 0 0 5 1 】

加水分解における水の量としては、加える水の量が多いほど平衡がアルデヒドの生成側に傾くため有利だが、経済性、作業性、収率等を考慮すると、加える水の量は基質である(E)-ジエナール=アセタール化合物(6)1molに対し、好ましくは1mol~10,000mol、より好ましくは1mol~1,000mol、さらに好ましくは1mol~500molである。また、アセタールの加水分解により生成するアルコールを留出や層分離等の方法で系外に除去しながら反応を行っても良い。

30

【 0 0 5 2 】

加水分解における溶媒としては、例えば、ジエチル=エーテル、ジブチル=エーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、トリクロロエチレン等の塩素系溶剤類、アセトン、メチル=エチル=ケトン等のケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、ジメチル=スルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスホリック=トリアミド(HMPA)等の非プロトン性極性溶媒類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、メタノール、エタノール、t-ブチル=アルコール等のアルコール類が挙げられ、これらを単独又は混合して用いることができる。脱保護に使用する溶媒の量は、基質である(E)-ジエナール=アセタール化合物(6)1molに対し、好ましくは10g~10,000gである。

40

【 0 0 5 3 】

加水分解の反応温度は、反応条件に拠るが-78 から160、好ましくは-50 から140、さらに好ましくは-30 から120で行うのが良い。

加水分解の反応時間は、任意に設定できるが、ガスクロマトグラフィー(GC)やシリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)で反応を追跡して反応を完結させることが収率

50

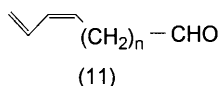
の点で望ましく、通常 0.5 ~ 2.4 時間程度である。目的の (E) - ジエナール化合物 (7) の単離と精製は、減圧蒸留や各種クロマトグラフィー等の通常の有機合成における精製方法から適宜選択して用いることができるが、工業的経済性の観点から減圧蒸留が好ましい。

【0054】

次に、(Z) - 11, 13 - テトラデカジエナール等の下記一般式 (11) で表される (Z) - ジエナール化合物の製造について述べる。一般式 (11) 中、n は上記と同様である。

【0055】

【化26】



10

【0056】

上記のヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) の製造方法は、一般式 (1) で表されるアルキナール = アセタール化合物のメタル化反応により一般式 (2) で表される有機金属化合物を得る工程と、得られた有機金属化合物のエチレン = オキシドへの付加反応により一般式 (3) で表されるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) を得る工程とを少なくとも含む、上記の製造方法と同様である。

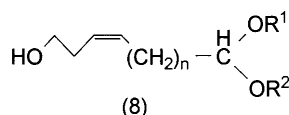
20

【0057】

次に、ヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) の還元反応により、下記一般式 (8) で表される (Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物を得る工程について述べる。一般式 (8) 中、n、R¹、R² は、上記と同様である。

【0058】

【化27】



30

【0059】

(Z) - ヒドロキシアルケナール = アセタール化合物 (8) は、基質であるヒドロキシアルキナール = アセタール化合物 (3) に対し、還元剤を用いて、三重結合を Z - アルケンに選択的に還元することにより合成できる。

還元の方法としては、例えば、還元剤として水素を用いる接触水素添加反応、水素化還元剤を用いる還元反応を挙げることができ、好ましい例として、水素を用いる接触水素添加反応が挙げられる。

接触水素添加反応としては、通常、水素雰囲気下触媒を用い、溶媒中または無溶媒で、均一系または不均一系で必要に応じて冷却または加熱して反応を行う。

水素添加反応における触媒としては、コバルト、ニッケル、ロジウム、パラジウム、ルテニウム、オスミウム、白金、イリジウム、銅、鉄等の金属およびこれらを含む酸化物、水酸化物、ハロゲン化物等が挙げられ、これらを単独または混合して用いることができる。また、上記に例示した金属触媒が担体に担持される場合の担体としては、炭酸カルシウム、カーボン、アルミナ、ゼオライト、シリカゲル等が挙げられる。これらの中でも、酢酸鉛などで被毒させ、触媒活性を減じた炭酸カルシウム担持型パラジウム触媒である Lindlar 触媒は特に好ましい例として挙げることができる。

40

【0060】

水素添加反応における溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピル = アルコール、t - ブチル = アルコール、ベンジル = アルコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール等のアルコール類、ジエチル = エーテル、ジブチル = エーテル、テトラヒドロ

50

フラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ヘキサメチルホスホリック=トリアミド(HMPA)等の非プロトン性極性溶媒類、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類を挙げることができ、これらを単独または混合して用いることができる。

【0061】

水素添加反応における水素圧は、常圧から5MPaが好ましく、反応温度は、好ましくは50~70℃、より好ましくは20~50℃で行う。

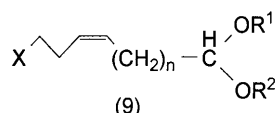
水素添加反応における反応時間は、任意に設定できるが、ガスクロマトグラフィー(GC)や薄層クロマトグラフィー(TLC)で反応を追跡して反応を完結させることが収率の面で望ましく、通常0.5~72時間程度である。得られる(Z)-ヒドロキシアルケナール=アセタール化合物(8)は特に精製操作を必要とせず、粗生成物のまま次工程へ用いることができるが、精製を行う場合は、減圧蒸留や各種クロマトグラフィー等の通常の有機合成における精製方法から適宜選択して用いることができ、工業的経済性の観点から減圧蒸留が好ましい。一般式(8)の具体例としては、(Z)-11-ヒドロキシ-8-ウンデセナール=ジエチル=アセタール、(Z)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタールが挙げられる。

【0062】

(Z)-ヒドロキシアルケナール=アセタール化合物(8)の官能基変換反応により、下記一般式(9)で表される脱離基Xを有する(Z)-アルケナール=アセタール化合物を得る工程については、一般式(4)で表される(E)-ヒドロキシアルケナール=アセタール化合物の官能基変換反応により、一般式(5)で表される脱離基Xを有する(E)-アルケナール=アセタール化合物を得る工程と同様である。一般式(5)中、n、R¹、R²、Xは上記と同様である。

【0063】

【化28】

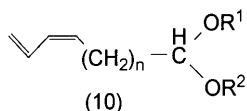


【0064】

脱離基Xを有する(Z)-アルケナール=アセタール化合物(9)の脱離反応により、下記一般式(10)で表される(Z)-ジエナール=アセタール化合物を得る工程については、一般式(5)で表される脱離基Xを有する(E)-アルケナール=アセタール化合物の脱離反応により、一般式(6)で表される(E)-ジエナール=アセタール化合物を得る工程と同様である。一般式(10)中、n、R¹、R²は、上記と同様である。

【0065】

【化29】



【0066】

(Z)-ジエナール=アセタール化合物(10)の加水分解反応により、下記一般式(11)で表される(Z)-ジエナール化合物を得る工程については、一般式(6)で表される(E)-ジエナール=アセタール化合物の加水分解反応により、一般式(7)で表される(E)-ジエナール化合物を得る工程と同様である。一般式(11)中、nは上記と同様である。

【0067】

10

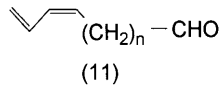
20

30

40

50

【化 3 0】



【 0 0 6 8】

以上のようにして、応用又は利用等に必要な十分量の原体を供給するために、高純度かつ高収率で E 及び Z 体の末端共役ジエン化合物の製造方法が実現できる。また、末端共役ジエン化合物を製造するために有用な中間体であるヒドロキシアルキナル=アセタール化合物 (3) 及び (E)-ヒドロキシアルケナル=アセタール化合物 (4) 及び (Z)-ヒドロキシアルケナル=アセタール化合物 (8)、(8m) が提供できる。化合物 (8) 中の n を m に置き換えたものが化合物 (8m) であるが、n が炭素数 2 ~ 11 の整数を表すのに対し、m は炭素数 5 ~ 11 の整数を表す。

10

【実施例】

【 0 0 6 9】

以下、実施例を示して、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例 1 < 8 - ノニナル = ジエチル = アセタール (1) をメタル化して得られる有機金属化合物 (2) の合成 >, (n = 6, R¹ = CH₂CH₃, R² = CH₂CH₃, 金属試薬としてメチルマグネシウム = クロリドを用いた例)

20

窒素雰囲気下、反応器にメチルマグネシウム = クロリド (38.59 g : 0.516 mol) のテトラヒドロフラン (160.99 g) 溶液を加え、溶液温度 50 ~ 55 にて攪拌した。この溶液に、8 - ノニナル = ジエチル = アセタール (1) (89.03 g : 0.3967 mol) を溶液温度 55 ~ 60 にて 30 分かけて滴下し、その後 60 ~ 65 にて 6 時間攪拌した。反応溶液を 55 以下まで冷却し、次工程へ用いた。

【 0 0 7 0】

実施例 2 < 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデシナル = ジエチル = アセタール (3) の合成 >, (n = 6, R¹ = CH₂CH₃, R² = CH₂CH₃ の例)

前記記載にて調製した有機金属化合物 (2) の溶液に、エチレン = オキシド (27.93 g : 0.635 mol) を、反応溶液温度 50 ~ 60 で 45 分かけて滴下し、その後 50 ~ 60 にて 3 時間攪拌した。反応溶液を 50 以下に冷却し、純水 (500 g)、酢酸 (48 g)、ヘキサン (100 g) を添加し、30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の粗生成物 (110.01 g) を得た。この粗生成物に対し減圧蒸留を行うことにより目的の 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデシナル = ジエチル = アセタール (3) (85.56 g : 0.558 mol) を得た。前留フラクションを含めた全フラクションの重量 × 純度の合計で算出した 2 工程収率は 91.98% であった。

30

【 0 0 7 1】

11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデシナル = ジエチル = アセタール (3)

無色から淡黄色油状液体

40

IR (D - ATR) : = 3449、2974、2931、2859、1443、1374、1345、1128、1056、849、724 cm⁻¹。

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) : = 1.18 (6H, t, J = 7.1 Hz)、1.21 - 1.38 (6H, m)、1.46 (2H, quin, J = 7.2 Hz)、1.56 - 1.60 (2H, m)、2.13 (2H, tt, J = 2.3, 7.1 Hz)、2.40 (2H, tt, J = 2.3, 6.2 Hz)、3.42 - 3.53 (2H, m)、3.57 - 3.71 (4H, m)、4.45 (1H, t, J = 6.0 Hz) ppm。

¹³C - NMR (125 MHz, CDCl₃) : = 15.29、18.64、23.09、24.55、28.69、28.79、28.89、33.45、60.78、61.28、76.34、82.48、102.84 ppm。

50

GC - MS (EI, 70 eV) : 29, 43, 57, 75, 89, 103, 121, 137, 151, 165, 181, 195, 211, 227, 255, 281 (M⁺).

【0072】

実施例3 <11-ドデシナル=ジエチル=アセタール(1)をメタル化して得られる有機金属化合物(2)の合成>, (n=9, R¹=CH₂CH₃, R²=CH₂CH₃, 金属試薬としてメチルマグネシウム=クロリドを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器にメチルマグネシウム=クロリド(63.05g:0.843mol)のテトラヒドロフラン(263.16g)溶液を加え、溶液温度50~55にて攪拌した。この溶液に、11-ドデシナル=ジエチル=アセタール(1)(196.84g:0.6484mol)を溶液温度55~60にて1時間かけて滴下し、その後60~65にて6時間攪拌した。反応溶液を55以下まで冷却し、次工程へ用いた。

10

【0073】

実施例4 <14-ヒドロキシ-11-テトラデシナル=ジエチル=アセタールの合成>, (n=9, R¹=CH₂CH₃, R²=CH₂CH₃の例)

前記記載にて調製した有機金属化合物(2)の溶液に、エチレン=オキシド(69.65g:1.583mol)を、反応溶液温度50~60で30分かけて滴下し、その後50~60にて3時間攪拌した。反応溶液を50以下に冷却し、純水(810g)、酢酸(98.36g)、ヘキサン(100g)を添加し、30分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の粗生成物(233.15g)を得た。この粗生成物に対し減圧蒸留を行うことにより目的の14-ヒドロキシ-11-テトラデシナル=ジエチル=アセタール(3)(189.32g:0.558mol)を得た。前留フラクションを含めた全フラクションの重量×純度の合計で算出した2工程収率は92.69%であった。

20

【0074】

14-ヒドロキシ-11-テトラデシナル=ジエチル=アセタール(3)

無色から淡黄色油状液体

IR (D-ATR) : = 3418, 2974, 2928, 2855, 1457, 1444, 1374, 1344, 1127, 1055, 850, 725 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : = 1.18 (6H, t, J=7.1 Hz), 1.23-1.39 (12H, m), 1.46 (2H, quin, J=7.3 Hz), 1.56-1.60 (2H, m), 1.97-1.99 (1H, m), 2.14 (2H, tt, J=2.4, 7.1 Hz), 2.41 (2H, tt, J=2.5, 6.3 Hz), 3.44-3.50 (2H, m), 3.58-3.67 (4H, m), 4.46 (1H, t, J=5.8 Hz) ppm.

30

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : = 15.30, 18.67, 23.11, 24.69, 28.77, 28.91, 29.03, 29.35, 29.39, 29.42, 33.52, 60.77, 61.31, 76.23, 82.64, 102.91 ppm.

GC - MS (EI, 70 eV) : 29, 47, 61, 75, 89, 103, 121, 147, 161, 175, 189, 207, 225, 239, 253, 269, 297 (M⁺).

40

【0075】

実施例5 <(E)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナル=ジエチル=アセタール(4)の合成>, (n=9, R¹=CH₂CH₃, R²=CH₂CH₃, 還元剤として水素化アルミニウムリチウムを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器に水素化アルミニウム=リチウム(1.68g:0.044mol)、ジグライム(60g)を加え、溶液温度20~30にて2時間攪拌した。この溶液に、14-ヒドロキシ-11-テトラデシナル=ジエチル=アセタール(3)(15.00g:0.047mol)を溶液温度20~40で15分かけて滴下し、その後、130~140にて6時間攪拌した。反応溶液を40以下に冷却し、テトラヒドロフ

50

ラン(200g)を添加した。この反応溶液に、純水(1.68g)を溶液温度20~25で5分かけて滴下し、1時間攪拌した。次いで、この反応溶液に15%NaOH溶液(1.68g)を溶液温度20~25で5分かけて滴下し、1時間攪拌した。次いで、この反応溶液に純水(5.04g)を溶液温度20~25で5分かけて滴下し、1時間攪拌した。この反応溶液に、セライト(33g)を溶液温度20~25にて添加し、30分間攪拌した。その後、ろ過により固形物を除いた溶液に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の(E)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(4)(14.98g:0.043mol)を得た。E:Z=100:0で、収率は92.4%であった。

【0076】

10

(E)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(4)

無色から淡黄色油状液体

IR(D-ATR): = 3445、2975、2925、2854、1457、1443、1374、1345、1127、1056、968、722 cm⁻¹。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): = 1.17(6H, t, J=6.9Hz)、1.21-1.36(14H, m)、1.56-1.61(3H, m)、1.99(2H, q, J=6.9Hz)、2.22-2.26(2H, m)、3.44-3.50(2H, m)、3.58-3.65(4H, m)、4.46(1H, t, J=5.9Hz)、5.36(1H, dt, J=5.4、15.3Hz)、5.53(1H, dt, J=6.8、15.3Hz) ppm。

20

¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃): = 15.31、24.70、29.09、29.39、29.41、29.45、29.48、32.62、33.52、35.95、60.75、61.98、102.91、125.67、134.24 ppm。GC-MS(EI, 70eV): 25、41、57、85、103、121、149、165、192、208、224、255、281、299(M⁺)。

【0077】

実施例6 <(E)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタールの合成(5)>, (n=9、R¹=CH₂CH₃、R²=CH₂CH₃、X=Cl、ハロゲン化剤としてメタンスルホニル=クロリド、塩基としてピリジンを用いた例)

30

窒素雰囲気下、反応器に(E)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(4)(13.32g:0.038mol)、ピリジン(4.55g:0.058mol)、N,N-ジメチルホルムアミド(53.28g)を加え、溶液温度0~5にて5分間攪拌した。この溶液に、メタンスルホニル=クロリド(6.15g:0.054mol)を溶液温度10以下にて1時間かけて滴下し、その後、反応溶液温度20~25にて2時間攪拌し、その後、反応溶液温度55~60にて2時間攪拌した。反応溶液を40以下に冷却し、純水(200g)、n-ヘキサン(200g)を添加し、30分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の(E)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(5)(10.17g:0.029mol)を得た。収率は76.32%であった。

40

【0078】

(E)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(5)

無色から淡黄色油状液体

IR(D-ATR): = 2975、2925、2854、1727、1654、1444、1373、1345、1301、1127、1062、969、722、660 cm⁻¹。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): = 1.19(6H, t, J=7.1Hz)、1.22-1.38(14H, m)、1.57-1.60(2H, m)、1.94-2.01(2H, m)、2.44(2H, dq, J=0.9Hz、6.9Hz)、3.42-3.60(4H, m)、3.60-3.69(2H, m)、4.47(1H, t,

50

$J = 5.7 \text{ Hz}$)、 $5.35 - 5.42 (1 \text{ H}, m)$ 、 $5.50 - 5.56 (1 \text{ H}, m)$
ppm。

$^{13}\text{C} - \text{NMR} (125 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: $= 15.33$ 、 24.71 、 29.06 、 29.25 、 29.40 、 29.44 、 29.47 、 29.50 、 32.50 、 33.55 、 35.88 、 44.46 、 60.75 、 102.92 、 125.42 、 134.04 ppm。

GC-MS (EI, 70 eV) : 25 、 41 、 57 、 85 、 103 、 119 、 135 、 157 、 176 、 192 、 215 、 236 、 257 、 273 、 $317 (M^+)$ 。

【0079】

実施例 7 < (E) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (6) の合成 > 10

窒素雰囲気下、反応器にカリウム = t - ブトキシド ($3.50 \text{ g} : 0.031 \text{ mol}$)、テトラヒドロフラン (34.24 g) を加え、溶液温度 $0 \sim 5$ にて 15 分間攪拌した。この溶液に、(E) - 14 - クロロ - 11 - テトラデセナール = ジエチル = セタール (5) ($8.56 \text{ g} : 0.024 \text{ mol}$) を溶液温度 10 以下にて 15 分間かけて滴下し、その後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に、純水 (200 g)、n - ヘキサン (200 g) を添加し、30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の (E) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (6) ($7.25 \text{ g} : 0.023 \text{ mol}$) を得た。収率は 95.83% であった。

【0080】

(E) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (6)

無色から淡黄色油状液体

IR (D-ATR) : $= 2974$ 、 2925 、 2854 、 1653 、 1603 、 1465 、 1373 、 1345 、 1127 、 1061 、 1002 、 950 、 895 、 723 cm^{-1} 。

$^1\text{H} - \text{NMR} (500 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: $= 1.20 (6 \text{ H}, t, J = 7.1 \text{ Hz})$ 、 $1.23 - 1.38 (14 \text{ H}, m)$ 、 $1.57 - 1.61 (2 \text{ H}, m)$ 、 $2.06 (2 \text{ H}, q, J = 7.0 \text{ Hz})$ 、 $3.44 - 3.51 (2 \text{ H}, m)$ 、 $3.60 - 3.65 (2 \text{ H}, m)$ 、 $4.47 (1 \text{ H}, t, J = 5.8 \text{ Hz})$ 、 $4.94 (1 \text{ H}, d, J = 9.9 \text{ Hz})$ 、 $5.07 (1 \text{ H}, d, J = 16.5 \text{ Hz})$ 、 $5.69 (1 \text{ H}, dt, J = 7.3, 14.6 \text{ Hz})$ 、 $6.03 (1 \text{ H}, dd, J = 5.2, 15.1 \text{ Hz})$ 、 $6.30 (1 \text{ H}, dt, J = 10.2, 17.0 \text{ Hz})$ ppm。 30

$^{13}\text{C} - \text{NMR} (125 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: $= 15.33$ 、 24.73 、 29.16 、 29.20 、 29.38 、 29.43 、 29.46 、 29.52 、 33.56 、 60.77 、 102.93 、 114.52 、 130.81 、 135.58 、 137.33 ppm。

GC-MS (EI, 70 eV) : 27 、 41 、 57 、 71 、 85 、 103 、 121 、 136 、 161 、 175 、 192 、 207 、 221 、 236 、 253 、 $282 (M^+)$ 。

【0081】

実施例 8 < (E) - 11, 13 - テトラデカジエナール (7) の合成 > , (n = 9、酸としてシュウ酸を用いた例) 40

窒素雰囲気下、反応器に (E) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (6) ($5.85 \text{ g} : 0.019 \text{ mol}$)、テトラヒドロフラン (58.5 g)、純水 (58.5 g)、シュウ酸二水和物 ($2.81 \text{ g} : 0.022 \text{ mol}$) を加え、還流下にて 5 時間攪拌した。反応溶液を 40 以下に冷却し、塩化ナトリウム (5.85 g)、n - ヘキサン (100 g) を加えて 30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、粗生成物 4.90 g を得た。この粗生成物に対し減圧蒸留を行うことにより目的の (E) - 11, 13 - テトラデカジエナール (7) ($4.75 \text{ g} : 0.017 \text{ mol}$) を得た。E : Z = 99 : 1 で、収率は 89.47% であっ 50

た。

【0082】

(E) - 11, 13 - テトラデカジエナル (7)

IR (D - ATR) : = 3085、2925、2854、2716、1726、1652、1602、1464、1004、951、896、722 cm^{-1} 。

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3) : = 1.25 - 1.42 (12 H, m), 1.61 (2 H, quin, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.06 (2 H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.41 (2 H, dt, $J = 1.5, 7.5 \text{ Hz}$), 4.94 (1 H, dd, $J = 1.1, 10.7 \text{ Hz}$), 5.07 (1 H, dd, $J = 1.1, 16.5 \text{ Hz}$), 5.69 (1 H, dt, $J = 7.3, 14.6 \text{ Hz}$), 6.03 (1 H, dd, $J = 10.5, 15.1 \text{ Hz}$), 6.30 (1 H, dt, $J = 10.2, 17.0$), 9.75 (1 H, t, $J = 2.0 \text{ Hz}$) ppm。

10

^{13}C - NMR (125 MHz, CDCl_3) : = 22.01、29.10、29.29、29.34、32.48、43.86、114.54、130.82、135.51、137.29、202.90 ppm。

GC - MS (EI, 70 eV) : 29、41、54、67、81、95、109、121、135、151、165、179、193、208、220 (M^+)。

【0083】

実施例 9 < (Z) - 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデセナル = ジエチル = アセタール (8) の合成 >, ($n = 6$ 、 $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、リンドラー触媒を用いた水素添加反応による還元の例)

20

内容積 600 ml のステンレス鋼製オートクレーブに 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデシナル = ジエチル = アセタール (3) (83.23 g : 0.322 mol)、 n - ヘキサン 210 g、25% 水酸化ナトリウム水溶液 0.01 g、リンドラー触媒 0.24 g を充填し、反応混合液温度 45 ~ 50 にて水素を 0.5 MPa 加え、1 時間攪拌した。反応混合液をろ過後、通常の洗浄、濃縮による後処理を行い、目的の (Z) - 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデセナル = ジエチル = アセタール (8) (83.54 g : 0.298 mol) を得た。E : Z = 0 : 100 で、収率は 92.55% であった。

【0084】

(Z) - 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデセナル = ジエチル = アセタール (8)

30

IR (D - ATR) : = 3443、3006、2974、2928、2857、1444、1374、1345、1127、1057、875、722 cm^{-1} 。

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3) : = 1.18 (6 H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 1.22 - 1.33 (8 H, m), 1.56 - 1.60 (2 H, m), 1.68 (1 H, s), 2.03 (2 H, q, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.28 - 2.32 (2 H, m), 3.44 - 3.50 (2 H, m), 3.58 - 3.63 (4 H, m), 4.46 (1 H, t, $J = 5.8 \text{ Hz}$), 5.31 - 5.37 (1 H, m), 5.49 - 5.55 (1 H, m) ppm。

40

^{13}C - NMR (125 MHz, CDCl_3) : = 15.29、24.63、27.24、29.11、29.26、29.51、30.75、33.48、60.75、62.22、102.85、125.01、133.24 ppm。

GC - MS (EI, 70 eV) : 27、41、57、75、89、103、121、135、149、167、182、197、213、227、241、257、281 (M^+)。

【0085】

実施例 10 < (Z) - 14 - ヒドロキシ - 11 - テトラデセナル = ジエチル = アセタール (8) の合成 >, ($n = 9$ 、 $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、リンドラー触媒を用いた水素添加反応による還元の例)

内容積 600 ml のステンレス鋼製オートクレーブに 14 - ヒドロキシ - 11 - テトラデシナル = ジエチル = アセタール (3) (90.00 g : 0.265 mol)、 n - ヘ

50

キサン 100 g、25%水酸化ナトリウム水溶液 0.01 g、リンドラー触媒 0.24 g を充填し、反応混合液温度 45 ~ 50 にて水素を 0.5 MPa 加え、1 時間攪拌した。反応混合液をろ過後、通常の洗浄、濃縮による後処理を行い、目的の (Z) - 14 - ヒドロキシ - 11 - テトラデセナール = ジエチル = アセタール (8) (91.73 g : 0.265 mol) を得た。E : Z = 1 : 99 で、収率は 100% であった。

【0086】

(Z) - 14 - ヒドロキシ - 11 - テトラデセナール = ジエチル = アセタール (8)

無色から淡黄色油状液体

IR (D - ATR) : = 3422、2974、2924、2854、1465、1374、1345、1126、1059、998、721 cm^{-1} 。

10

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3) : = 1.19 (6H, t, $J = 7.1$ Hz)、1.21 - 1.39 (14H, m)、1.56 - 1.61 (3H, m)、2.04 (2H, q, $J = 6.7$ Hz)、2.29 - 2.33 (2H, m)、3.44 - 3.50 (2H, m)、3.59 - 3.65 (4H, m)、4.46 (1H, t, $J = 5.8$ Hz)、5.32 - 5.37 (1H, m)、5.51 - 5.57 (1H, m) ppm。

^{13}C - NMR (125 MHz, CDCl_3) : = 15.19、24.69、27.31、29.20、29.41、29.44、29.47、29.62、30.75、33.52、60.75、62.25、102.91、124.92、133.40 ppm。

GC - MS (EI, 70 eV) : 29、47、75、103、119、135、153、175、191、208、224、255、283、299 (M^+)。

20

【0087】

実施例 11 < (Z) - 11 - クロロ - 8 - ウンデセナール = ジエチル = アセタール (9) の合成 > , ($n = 6$ 、 $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{X} = \text{Cl}$ 、ハロゲン化剤としてメタンスルホニル = クロリド、塩基としてピリジンを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器に (Z) - 11 - ヒドロキシ - 8 - ウンデセナール = ジエチル = アセタール (8) (81.18 g : 0.290 mol)、ピリジン (34.38 g : 0.435 mol)、N, N - ジメチルホルムアミド (330 g) を加え、溶液温度 0 ~ 5 にて 20 分間攪拌した。この溶液に、メタンスルホニル = クロリド (46.38 g : 0.405 mol) を溶液温度 10 以下にて 30 分間かけて滴下し、その後、反応溶液温度 20 ~ 25 にて 2 時間攪拌し、その後、反応溶液温度 55 ~ 60 にて 6 時間攪拌した。反応溶液を 40 以下に冷却し、純水 (800 g)、n - ヘキサン (500 g) を添加し、30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の (Z) - 11 - クロロ - 8 - ウンデセナール = ジエチル = アセタール (9) (74.60 g : 0.259 mol) を得た。収率は 89.27% であった。

30

【0088】

(Z) - 11 - クロロ - 8 - テトラデセナール = ジエチル = アセタール (9)

無色から淡黄色油状液体

IR (D - ATR) : = 3010、2975、2928、2856、1730、1654、1444、1374、1345、1295、1238、1128、1062、1004、738、665 cm^{-1} 。

40

^1H - NMR (500 MHz, CDCl_3) : = 1.19 (6H, t, $J = 7.1$ Hz)、1.21 - 1.34 (8H, m)、1.57 - 1.61 (2H, m)、2.06 (2H, q, $J = 6.9$ Hz)、2.48 - 2.52 (2H, m)、3.44 - 3.51 (4H, m)、3.59 - 3.65 (2H, m)、4.47 (1H, t, $J = 5.7$ Hz)、5.33 - 5.38 (1H, m)、5.48 - 5.54 (1H, m) ppm。

^{13}C - NMR (125 MHz, CDCl_3) : = 15.32、24.65、27.31、29.13、29.38、30.65、33.53、44.21、60.78、102.88、124.82、133.17 ppm。

GC - MS (EI, 70 eV) : 29、47、61、75、89、103、121、1

50

42、157、184、201、215、231、247、275 (M^+)。

【0089】

実施例12 <(Z)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(9)の合成>、($n=9$ 、 $R^1=CH_2CH_3$ 、 $R^2=CH_2CH_3$ 、 $X=Cl$ 、八口ゲン化剤としてメタンスルホニル=クロリド、塩基としてピリジンを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器に(Z)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(8)(70.00g:0.204mol)、ピリジン(24.22g:0.306mol)、N,N-ジメチルホルムアミド(280g)を加え、溶液温度0~5にて15分間攪拌した。この溶液に、メタンスルホニル=クロリド(32.73g:0.286mol)を溶液温度10以下にて1時間かけて滴下し、その後、反応溶液温度20~25にて3時間攪拌し、その後、反応溶液温度55~60にて2時間攪拌した。反応溶液を40以下に冷却し、純水(1000g)、n-ヘキサン(1000g)、酢酸(20g)を添加し、30分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の(Z)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(9)(60.46g:0.165mol)を得た。収率は80.84%であった。

10

【0090】

(Z)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(9)

無色から淡黄色油状液体

IR(D-ATR): = 2974、2925、2854、1728、1656、1457、1445、1373、1345、1294、1239、1127、1062、997、722、660 cm^{-1} 。

20

1H -NMR(500MHz, $CDCl_3$): = 1.19(6H, t, $J=7.1$ Hz)、1.23-1.37(14H, m)、1.56-1.63(2H, m)、2.03(2H, q, $J=6.9$ Hz)、2.48-2.53(2H, m)、3.44-3.49(4H, m)、3.59-3.69(2H, m)、4.47(1H, t, $J=5.7$ Hz)、5.33-5.39(1H, m)、5.49-5.55(1H, m) ppm。

^{13}C -NMR(125MHz, $CDCl_3$): = 15.33、24.72、27.36、29.21、29.44、29.49、29.51、30.67、33.56、44.22、60.77、102.93、124.75、133.27 ppm。

30

GC-MS(EI, 70eV): 25、41、57、75、103、119、135、157、176、192、215、236、255、273、317 (M^+)。

【0091】

実施例13 <(Z)-14-メタンスルホニルオキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(9)の合成>、($n=9$ 、 $R^1=CH_2CH_3$ 、 $R^2=CH_2CH_3$ 、 $X=OMs$ 、アルキルスルホン化剤としてメタンスルホニル=クロリド、塩基としてトリエチルアミンを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器に(Z)-14-ヒドロキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(8)(5.00g:0.015mol)、トリエチルアミン(2.22g:0.022mol)、ジクロロメタン(20g)を加え、溶液温度0~5にて15分間攪拌した。この溶液に、メタンスルホニル=クロリド(1.84g:0.016mol)を溶液温度10以下にて5分かけて滴下し、その後、反応溶液温度20~25にて3時間攪拌した。反応溶液に、純水(50g)、n-ヘキサン(200g)を添加し、30分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の(Z)-14-メタンスルホニルオキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(9)(5.48g)を得た。(Z)-14-メタンスルホニルオキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(9)はGC分析では正確に検出できないので、次工程の脱離反応後に2工程収率として算出した。

40

【0092】

(Z)-14-メタンスルホニルオキシ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセター

50

ル(9)

無色から淡黄色油状液体

IR(D-ATR): cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (6H, t, J = 5.5 Hz)、1.26 - 1.36 (14H, m)、1.56 - 1.60 (2H, m)、2.02 (2H, q, J = 7.4 Hz)、2.47 - 2.51 (2H, m)、2.99 (3H, s)、3.44 - 3.50 (2H, m)、3.59 - 3.65 (2H, m)、4.19 (2H, t, J = 6.9 Hz)、4.46 (1H, t, J = 5.6 Hz)、5.29 - 5.36 (1H, m)、5.52 - 5.57 (1H, m) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.31、24.69、27.28、27.32、29.19、29.41、29.45、29.48、31.53、33.54、37.42、60.77、69.24、102.91、122.52、134.18 ppm。

10

【0093】

実施例14 <(Z)-8, 10-ウンデカジエナール=ジエチル=アセタール(10)の合成>, ($n=6$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 塩基としてカリウム=t-ブトキシドを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器にカリウム=t-ブトキシド(10.12 g : 0.090 mol)、テトラヒドロフラン(80 g)を加え、溶液温度0~5にて15分間攪拌した。この溶液に、(Z)-11-クロロ-8-ウンデセナール=ジエチル=アセタール(9)(20.00 g : 0.069 mol)を溶液温度10以下にて30分間かけて滴下し、その後、室温にて4時間攪拌した。反応溶液に、純水(100 g)、n-ヘキサン(100 g)を添加し、30分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の(Z)-8, 10-ウンデカジエナール=ジエチル=アセタール(10)(17.52 g : 0.069 mol)を得た。収率は100%であった。

20

【0094】

(Z)-8, 10-ウンデカジエナール=ジエチル=アセタール(10)

無色から淡黄色油状液体

IR(D-ATR): cm^{-1} = 3085、2975、2928、2856、1654、1592、1457、1443、1374、1344、1128、1063、997、902、787、728、655、618、612 cm^{-1} 。

30

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (6H, t, J = 7.1 Hz)、1.22 - 1.42 (8H, m)、1.57 - 1.61 (2H, m)、2.17 (2H, dq, J = 1.4, 7.4 Hz)、3.45 - 3.51 (2H, m)、3.60 - 3.65 (2H, m)、4.46 (1H, t, J = 6.0 Hz)、5.07 (1H, d, J = 10.3 Hz)、5.16 (1H, dd, J = 1.9 Hz, 15.8 Hz)、5.44 (1H, dt, J = 8.4, 8.9 Hz)、5.98 (1H, t, J = 10.9 Hz)、6.61 (1H, ddt, J = 1.1, 10.6, 17.4) ppm。

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ = 15.32、24.65、27.64、29.08、29.28、29.45、33.44、33.56、60.77、102.88、116.67、129.12、132.27、132.90 ppm。

40

GC-MS(EI, 70 eV): 29、47、59、75、91、103、121、135、150、165、179、195、211、225、240 (M^+)。

【0095】

実施例15 <(Z)-11, 13-テトラデカジエナール=ジエチル=アセタール(10)の合成>, ($n=9$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 塩基としてカリウム=t-ブトキシドを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器にカリウム=t-ブトキシド(17.36 g : 0.155 mol)、テトラヒドロフラン(200 g)を加え、溶液温度0~5にて15分間攪拌した。この溶液に、(Z)-14-クロロ-11-テトラデセナール=ジエチル=アセタール(

50

9) (48.00 g : 0.119 mol) を溶液温度 10 以下にて 30 分間かけて滴下し、その後、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液に、純水 (200 g)、n-ヘキサン (200 g) を添加し、30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の (Z) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (10) (43.97 g : 0.119 mol) を得た。収率は 100% であった。

【0096】

実施例 16 < (Z) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (10) の合成 >, (n = 9, R¹ = CH₂CH₃, R² = CH₂CH₃, 基質として (Z) - 14 - メタンスルホニルオキシ - 11 - テトラデセナール = ジエチル = アセタール (9))、塩基としてカリウム = t - ブトキシドを用いた例)

窒素雰囲気下、反応器にカリウム = t - ブトキシド (0.88 g : 0.008 mol)、テトラヒドロフラン (10 g) を加え、溶液温度 0 ~ 5 にて 30 分間攪拌した。この溶液に、(Z) - 14 - メタンスルホニルオキシ - 11 - テトラデセナール = ジエチル = アセタール (9) (2.00 g) を溶液温度 10 以下にて 10 分間かけて滴下し、その後、室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液に、純水 (10 g)、n-ヘキサン (20 g) を添加し、30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、目的の (Z) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (10) (1.15 g : 0.003 mol) を得た。(Z) - 14 - ヒドロキシ - 11 - テトラデセナール = ジエチル = アセタール (8) からの 2 工程収率は 50.0% であった。

【0097】

(Z) - 11, 13 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (10)

無色から淡黄色油状液体

IR (D - ATR) : = 3086, 2974, 2925, 2854, 1644, 1458, 1444, 1373, 1345, 1127, 1061, 997, 902, 786, 721, 656, 612 cm⁻¹。

¹H - NMR (500 MHz, CDCl₃) : = 1.19 (6H, t, J = 7.1 Hz), 1.23 - 1.38 (14H, m), 1.57 - 1.61 (2H, m), 2.17 (2H, dt, J = 1.1, 7.4 Hz), 3.44 - 3.51 (2H, m), 3.60 - 3.65 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.07 (1H, d, J = 10.3 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 17 Hz), 5.44 (1H, dt, J = 8.1, 9.9 Hz), 5.97 (1H, t, J = 10.9 Hz), 6.63 (1H, ddt, J = 1.2, 11.1, 17.4) ppm。

¹³C - NMR (125 MHz, CDCl₃) : = 15.33, 24.73, 27.70, 29.17, 29.42, 29.44, 29.47, 29.51, 29.57, 33.56, 60.76, 102.93, 116.61, 129.06, 132.30, 133.03 ppm。

GC - MS (EI, 70 eV) : 29, 47, 61, 75, 89, 103, 121, 135, 149, 163, 177, 192, 207, 221, 236, 253, 267, 282 (M⁺)。

【0098】

実施例 17 < (Z) - 8, 10 - ウンデカジエナール (11) の合成 >, (n = 6, 酸としてシュウ酸を用いた例)

窒素雰囲気下、反応器に (Z) - 8, 10 - ウンデカジエナール = ジエチル = アセタール (10) (15.97 g : 0.065 mol)、テトラヒドロフラン (160 g)、純水 (160 g)、シュウ酸二水和物 (16.75 g : 0.132 mol) を加え、還流下にて 5 時間攪拌した。反応溶液を 40 以下に冷却し、塩化ナトリウム (20 g)、n-ヘキサン (300 g) を加えて 30 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、粗生成物 11.75 g を得た。この粗生成物に対し減圧蒸留を行うことにより目的の (Z) - 8, 10 - ウンデカジエナール (11) (9.94

10

20

30

40

50

g : 0 . 0 5 6 m o l) を得た。E : Z = 1 : 9 9 で、収率は 8 6 . 1 5 % であった。

【 0 0 9 9 】

(Z) - 8 , 1 0 - ウンデカジエナール (1 1)

IR (D - A T R) : = 3 0 8 4 、 3 0 0 7 、 2 9 3 0 、 2 8 5 6 、 2 7 1 8 、 1 7 2 5 、 1 6 4 3 、 1 5 9 2 、 1 4 6 3 、 1 4 3 4 、 9 9 9 、 9 0 4 、 7 8 5 、 7 2 7 、 6 5 7 c m ⁻¹。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : = 1 . 2 4 - 1 . 4 3 (6 H , m) , 1 . 5 9 - 1 . 6 7 (2 H , m) , 2 . 1 7 (2 H , d q , J = 1 . 4 , 7 . 4 H z) , 2 . 4 1 (2 H , d t , J = 1 . 9 , 7 . 3 H z) , 5 . 0 7 (1 H , d , J = 1 0 . 3 H z) , 5 . 1 7 (1 H , d d , J = 1 . 9 , 1 7 . 2 H z) 、 5 . 4 4 (1 H , d t , J = 8 . 0 , 1 0 . 0 H z) 、 5 . 9 9 (1 H , t , J = 1 0 . 7 H z) 、 6 . 6 3 (1 H , d d t , J = 1 . 2 , 1 0 . 5 , 1 7 . 9 H z) 、 9 . 7 5 (1 H , t , J = 1 . 9 H z) p p m。

10

¹³C - NMR (1 2 5 M H z , C D C l ₃) : = 2 1 . 9 4 、 2 7 . 5 2 、 2 8 . 8 1 、 2 8 . 9 2 、 2 9 . 2 6 、 4 3 . 8 0 、 1 1 6 . 7 9 、 1 2 9 . 2 4 、 1 3 2 . 1 7 、 1 3 2 . 6 3 、 2 0 2 . 7 7 p p m。

GC - MS (E I , 7 0 e V) : 2 9 、 4 1 、 5 4 、 6 7 、 7 9 、 9 8 、 1 0 9 、 1 2 3 、 1 3 7 、 1 5 1 、 1 6 6 (M ⁺)。

【 0 1 0 0 】

実施例 1 8 < (Z) - 1 1 , 1 3 - テトラデカジエナール (1 1) の合成 > , (n = 9 、 酸としてシュウ酸を用いた例)

20

窒素雰囲気下、反応器に (Z) - 1 1 , 1 3 - テトラデカジエナール = ジエチル = アセタール (1 0) (4 2 . 0 0 g : 0 . 1 1 4 m o l) 、 テトラヒドロフラン (4 2 0 g) 、 純水 (4 2 0 g) 、 シュウ酸二水和物 (1 4 . 3 2 g : 0 . 1 1 4 m o l) を加え、還流下にて 5 時間攪拌した。反応溶液を 4 0 以下に冷却し、塩化ナトリウム (4 2 g) を加えて 3 0 分間攪拌した。分離した有機層に対し、通常の洗浄、乾燥、濃縮による後処理を行い、粗生成物 3 3 . 5 8 g を得た。この粗生成物に対し減圧蒸留を行うことにより目的の (Z) - 1 1 , 1 3 - テトラデカジエナール (1 1) (2 9 . 5 5 g : 0 . 1 0 1 m o l) を得た。E : Z = 1 : 9 9 で、収率は 8 8 . 6 0 % であった。

【 0 1 0 1 】

30

(Z) - 1 1 , 1 3 - テトラデカジエナール (1 1)

IR (D - A T R) : = 3 0 8 4 、 3 0 0 8 、 2 9 2 5 、 2 8 5 4 、 2 7 1 4 、 1 7 2 7 、 1 6 4 3 、 1 5 9 3 、 1 4 6 4 、 1 3 6 9 、 1 1 2 3 、 1 0 6 7 、 9 9 7 、 9 0 2 、 7 8 5 、 7 2 2 、 6 5 2 c m ⁻¹。

¹H - NMR (5 0 0 M H z , C D C l ₃) : = 1 . 2 5 - 1 . 4 2 (1 2 H , m) , 1 . 5 8 - 1 . 6 4 (2 H , m) , 2 . 1 4 - 2 . 1 9 (2 H , m) , 2 . 4 1 (2 H , d t , J = 1 . 7 , 7 . 8 H z) , 5 . 0 7 (1 H , d , J = 1 0 . 0 H z) , 5 . 1 6 (1 H , d , J = 1 6 . 8 H z) 、 5 . 4 4 (1 H , d t , J = 7 . 7 , 1 0 . 3 H z) 、 5 . 9 8 (1 H , t , J = 1 0 . 9 H z) 、 6 . 6 3 (1 H , d d t , J = 1 . 0 , 1 0 . 6 , 1 6 . 8) 、 9 . 7 5 (1 H , t , J = 1 . 9 H z) p p m。

40

¹³C - NMR (1 2 5 M H z , C D C l ₃) : = 2 2 . 0 2 、 2 7 . 6 6 、 2 9 . 1 0 、 2 9 . 1 2 、 2 9 . 2 7 、 2 9 . 3 1 、 2 9 . 3 5 、 2 9 . 5 3 、 4 3 . 8 6 、 1 1 6 . 6 5 、 1 2 9 . 0 9 、 1 3 2 . 2 8 、 1 3 2 . 9 6 、 2 0 2 . 8 9 p p m。

GC - MS (E I , 7 0 e V) : 2 9 、 4 1 、 5 4 、 6 7 、 8 1 、 9 5 、 1 0 9 、 1 2 1 、 1 3 5 、 1 5 1 、 1 6 5 、 1 7 9 、 1 9 3 、 2 0 8 (M ⁺)。

フロントページの続き

(72)発明者 金生 剛

新潟県上越市頸城区西福島 2 8 番地 1 信越化学工業株式会社 合成技術研究所内

Fターム(参考) 4G169 AA03 BA21B BB16B BC09B BC21B BC72B BE08B CB02 CB59 CB63

DA05

4H006 AA01 AA02 AA03 AB05 AB84 AC45 BA67 BB15 BC17

4H039 CA62 CE20