

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4087329号
(P4087329)

(45) 発行日 平成20年5月21日 (2008. 5. 21)

(24) 登録日 平成20年2月29日 (2008. 2. 29)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 C 45/62 (2006. 01)

C O 7 C 45/62

C O 7 C 49/24 (2006. 01)

C O 7 C 49/24

C O 7 C 49/385 (2006. 01)

C O 7 C 49/385 Z

C O 7 C 49/587 (2006. 01)

C O 7 C 49/587 Z

C O 7 C 49/703 (2006. 01)

C O 7 C 49/703

請求項の数 4 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-411569 (P2003-411569)
 (22) 出願日 平成15年12月10日 (2003. 12. 10)
 (65) 公開番号 特開2005-170822 (P2005-170822A)
 (43) 公開日 平成17年6月30日 (2005. 6. 30)
 審査請求日 平成16年12月22日 (2004. 12. 22)

(73) 特許権者 000000918
 花王株式会社
 東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目 1 4 番 1
 〇号
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聡
 (74) 代理人 100076680
 弁理士 溝部 孝彦
 (74) 代理人 100091845
 弁理士 持田 信二
 (74) 代理人 100098408
 弁理士 義経 和昌
 (72) 発明者 青木 崇
 和歌山県和歌山市湊 1 3 3 4 花王株式会
 社研究所内

最終頁に続く

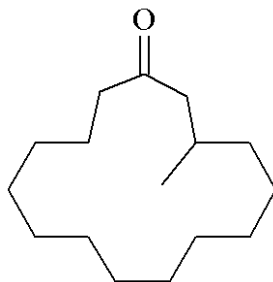
(54) 【発明の名称】 ムスコンの製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記工程 1、2、3 及び 4 を含む一般式 (I) で表される 3-メチルシクロペンタデカノン (以下ムスコンという) の製造法。

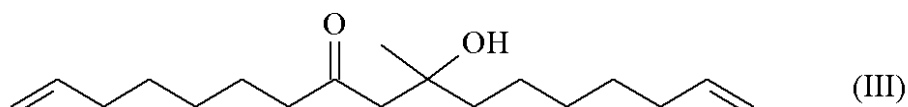
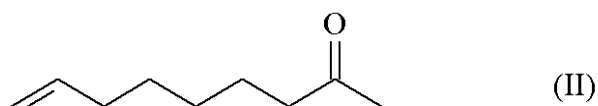
【化 1】



(I)

工程 1：一般式 (II) で表される 8-ノネン-2-オン (以下化合物 (II) という) をアルドール二量化反応させて、一般式 (III) で表される 8-ヒドロキシ-8-メチル-1, 16-ヘプタデカジエン-10-オン (以下化合物 (III) という) を得る工程

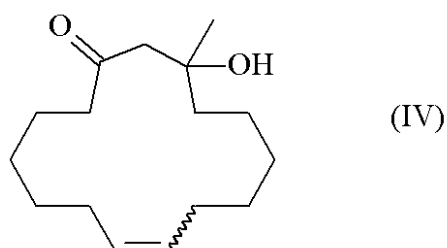
【化 2】



10

工程 2：工程 1 で得られる化合物 (III) を、分子内閉環メタセシス反応させて、一般式 (IV) で表される 3-ヒドロキシ-3-メチル-9-シクロペンタデセン-1-オン（以下化合物 (IV) という）を得る工程

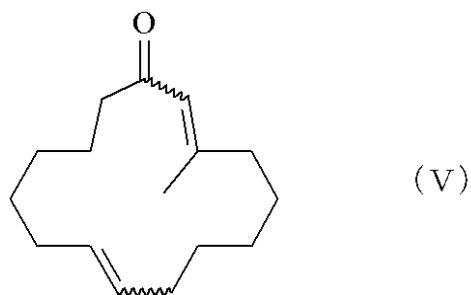
【化 3】



20

工程 3：工程 2 で得られる化合物 (IV) を脱水反応させて、一般式 (V) で表される 3-メチル-2, 9-シクロペンタデカジエン-1-オン（以下化合物 (V) という）を得る工程

【化 4】



30

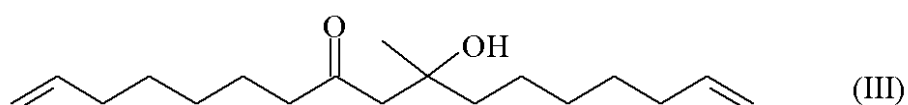
工程 4：工程 3 で得られる化合物 (V) を水素化反応させて、ムスコンを得る工程。

【請求項 2】

一般式 (III) で表される 8-ヒドロキシ-8-メチル-1, 16-ヘプタデカジエン-10-オン。

40

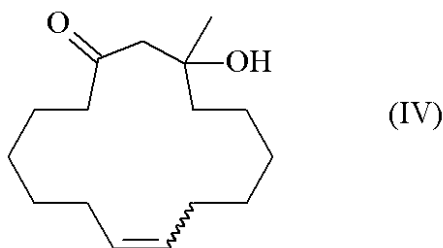
【化 5】



【請求項 3】

一般式 (IV) で表される 3-ヒドロキシ-3-メチル-9-シクロペンタデセン-1-オン。

【化 6】

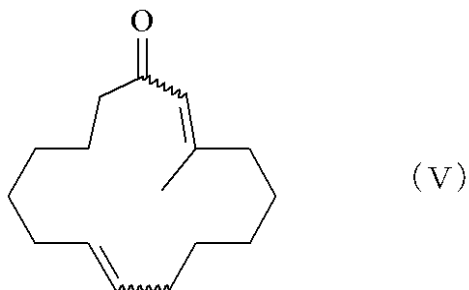


【請求項 4】

一般式 (V) で表される 3-メチル-2, 9-シクロペンタデカジエン-1-オン。

10

【化 7】



【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、香料として有用なムスコンを、安価な原料から工業的に有利に製造することができる新規な製造法及びその製造のために有用な新規中間体に関する。

【背景技術】

【0002】

大環状ムスク系香料の 1 種であるムスコンは、天然麝香の主要香気成分であるが、天然品は天然資源の保護や枯渇等の問題から入手困難で高価になっている。そのため、天然品から合成香料への代替の必要性が広く言われている。

【0003】

30

ムスコンの合成法としては、種々の有機化合物を出発原料として製造する方法が既に知られている。例えば、シクロペンタデセノン誘導体である 3-メチル-2-シクロペンタデセン-1-オンを出発物質とする方法（特許文献 1）、ハロゲン化不飽和炭化水素とシトロネラルとを出発物質とする方法（特許文献 2）、3-メチル-6-ヘプテンニトリルと 9-デセン-1-マグネシウムハライドを出発物質とする方法（特許文献 3）、3-メチル-5-ヘキセンニトリルと 10-ウンデセニル-1-マグネシウムハライドを出発物質とする方法（特許文献 4）等が知られている。しかしながら、これらの方法は、工程が煩雑で製造コストがかかる、出発原料が高価であるなどの問題があり、工業的に有利な合成法とは言い難い。

【特許文献 1】特開平 6-192161 号公報

40

【特許文献 2】特開 2000-26361 号公報

【特許文献 3】特開 2001-322965 号公報

【特許文献 4】特開 2002-30022 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、安価な原料から簡便な方法によりムスコンを製造することができる、工業的に有利な製造法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

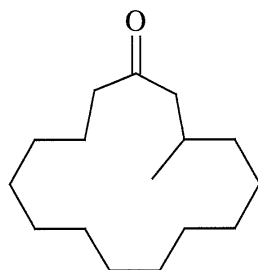
【0005】

50

本発明は、下記工程 1、2、3 及び 4 を含む一般式 (I) で表される 3-メチルシクロペンタデカノン（以下ムスコンという）の製造法を提供する。

【0006】

【化 9】



(I)

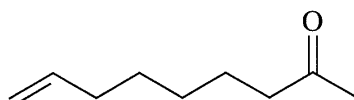
10

【0007】

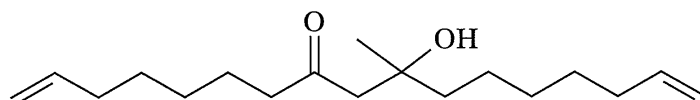
工程 1：一般式(II)で表される 8-ノネン-2-オン（以下化合物(II)という）をアルドール二量化反応させて、一般式(III)で表される 8-ヒドロキシ-8-メチル-1, 16-ヘプタデカジエン-10-オン（以下化合物(III)という）を得る工程

【0008】

【化 10】



(II)



(III)

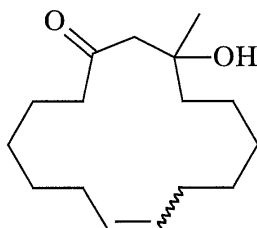
30

【0009】

工程 2：工程 1 で得られる化合物(III)を、分子内閉環メタセシス反応させて、一般式(IV)で表される 3-ヒドロキシ-3-メチル-9-シクロペンタデセン-1-オン（以下化合物(IV)という）を得る工程

【0010】

【化 11】



(IV)

40

【0011】

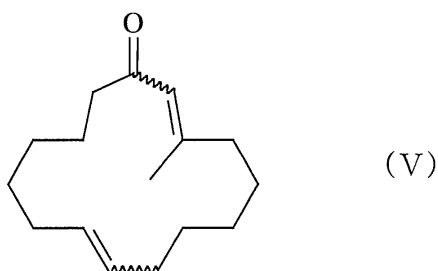
工程 3：工程 2 で得られる化合物(IV)を脱水反応させて、一般式 (V) で表される 3-

50

メチル-2, 9-シクロペンタデカジエン-1-オン（以下化合物（V）という）を得る工程

【0012】

【化12】



10

【0013】

工程4：工程3で得られる化合物（V）を水素化反応させて、ムスコンを得る工程。

【0014】

また本発明は、下記工程5、6及び7を含むムスコンの製造法を提供する。

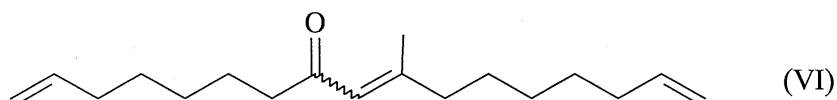
【0015】

工程5：化合物(II)をアルドール二量化及び脱水反応させて、一般式(VI)で表される8-メチル-1, 8, 16-ヘプタデカトリエン-10-オン（以下化合物(VI)という）を得る工程

20

【0016】

【化13】



30

【0017】

工程6：工程5で得られる化合物(VI)を、分子内閉環メタセシス反応させて、化合物（V）を得る工程

工程7：工程6で得られる化合物（V）を水素化反応させて、ムスコンを得る工程。

【0018】

更に本発明は、上記製造のために有用な新規中間体である、化合物（III）、化合物(IV)及び化合物（V）を提供する。

40

【発明の効果】

【0019】

本発明の製造法は、安価な原料から簡便な方法によりムスコンを製造することができ、工業的に有利な方法である。また、本発明の製造法の間mediateである、化合物（III）、化合物(IV)及び化合物（V）は新規化合物であり、ムスコンの製造原料として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0020】

〔工程1〕

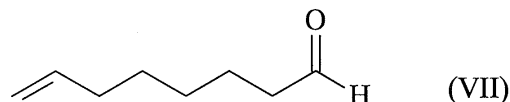
工程1は、化合物(II)をアルドール二量化反応させて、化合物(III)を得る工程である。出発物質として用いられる化合物(II)は、一般式(VII)で表される7-オクテナールを

50

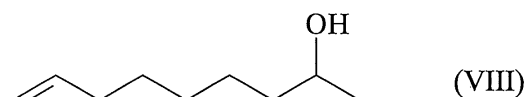
メチルマグネシウムハライド等のメチル化剤でメチル化して、一般式(VIII)で表される 8-ノネン-2-オールを得、さらにこれを酸化することにより容易に合成することができる。

【0021】

【化14】



10



【0022】

化合物(II)のアルドール二量化反応に用いられる強塩基性のエノラート化剤としては、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン等が好ましい。この反応に用いられる溶媒としては、脱水したジエチルエーテル、脱水したテトラヒドロフラン等が挙げられる。反応温度は、二量化反応の位置選択性を高める観点から、 -60°C 以下でエノラート化した後に、 0°C 付近まで昇温するのが好ましい。エノラート化剤の好ましい使用量は、収率の観点から、化合物(II)に対して、0.4~0.6モル当量である。

20

【0023】

工程1で得られる化合物(III)は、新規化合物である。化合物(III)は光学異性体等が存在しうが、これらは本発明の化合物(III)の範囲に属する。

【0024】

30

[工程2]

工程2は工程1で得られた化合物(III)を、分子内閉環メタセシス反応させて、化合物(IV)を得る工程である。

【0025】

分子内閉環メタセシス反応に用いられる触媒としては、ビス(トリシクロヘキシルフォスフィン)ベンジリデンルテニウムジクロライド、2, 6-ジイソプロピルフェニルイミドネオフィリデンモリブデンビス(ヘキサフルオロ-*t*-ブトキシド)、ビス(トリシクロヘキシルフォスフィン)-3, 3-ジフェニルプロペニリデンルテニウムジクロリド等が挙げられる。これらの触媒の使用量は、化合物(III)1モルに対し、0.01~0.1モルが好ましい。また、この反応で用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン等が挙げられる。また、反応温度は $20\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましい。

40

【0026】

工程2で得られる化合物(IV)は、新規化合物である。化合物(IV)は幾何異性体、光学異性体等が存在しうが、これらは本発明の化合物(IV)の範囲に属しており、例えば幾何異性体として、9E体、9Z体等が挙げられる。

【0027】

[工程3]

工程3は工程2で得られた化合物(IV)を脱水反応させて、化合物(V)を得る工程である。脱水反応は、硫酸、パラトルエンスルホン酸、リン酸等の酸触媒を用いるのが好ましく、反応促進の観点から、モレキュラーシーブ等の脱水剤を併用するか、或いはトルエン

50

やベンゼン等の溶媒を用いて共沸脱水するのが更に好ましい。また、反応温度は50～100℃が好ましい。

【0028】

工程3で得られる化合物(V)は、新規化合物である。化合物(V)は幾何異性体が存在しうが、これらは本発明の化合物(V)の範囲に属しており、例えば(2E, 9E)体、(2E, 9Z)体、(2Z, 9E)体及び(2Z, 9Z)体等が挙げられる。

【0029】

[工程4]

工程4は工程3で得られた化合物(V)を水素化反応させて、ムスコンを得る工程である。

10

【0030】

この水素化反応は、炭素-炭素二重結合の水素化反応として知られている公知の方法で行うことができ、例えば、Pd/C、Ru/C、Pt/C、Pd/アルミナ、Ru/アルミナ等の水素化触媒を用いることができる。反応温度は20～50℃が好ましい。この反応に用いる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、トルエン、酢酸エチル、ジクロロメタン等が挙げられる。

【0031】

[工程5]

工程5は化合物(II)をアルドール二量化及び脱水反応させて、化合物(VI)を得る工程である。化合物(II)のアルドール二量化反応は、工程1と同様に行えばよい。その後の脱水反応は、硫酸、パラトルエンスルホン酸、リン酸等の酸触媒を用いるのが好ましく、反応促進の観点から、モレキュラーシーブ等の脱水剤を併用するか、或いはトルエンやベンゼン等の溶媒を用いて共沸脱水するのが更に好ましい。また、反応温度は、二量化反応の位置選択性を高める観点から、-60℃以下でエノラート化した後に、0℃付近まで昇温するのが好ましい。また脱水反応は、温度に関して特に制限はないが、50～100℃で行うのが好ましい。

20

【0032】

工程5で得られる化合物(VI)は、幾何異性体が存在しうが、これらの異性体は本発明の化合物(VI)の範囲に属する。

【0033】

30

[工程6]

工程6は、工程5で得られた化合物(VI)を、分子内閉環メタセシス反応させて、化合物(V)を得る工程である。分子内閉環メタセシス反応は、工程2と同様に行えばよい。

【0034】

[工程7]

工程7は工程6で得られた化合物(V)を水素化反応させて、ムスコンを得る工程であり、工程4と同様である。

【0035】

また、光学活性なムスコンを得るために、 $\text{Ru}_2\text{Cl}_4(\text{BINAP})_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$ (BINAP=2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル)等の不斉水素化触媒を用いることも可能である。

40

【0036】

本発明の方法は、安価な7-オクテナールから容易に製造できる化合物(II)を出発物質とし、上記のような工程1、2、3及び4、あるいは工程5、6及び7により、ムスコンを工業的に有利に製造することができる。

【実施例】

【0037】

参考例1：(±)-8-ノネン-2-オールの合成

窒素置換した200mlフラスコに、メチルマグネシウムブロマイド(10.0g, 84mmol)を含有するテトラヒドロフラン溶液83gを加え、0℃で攪拌した。窒素雰囲気下で7-オク

50

テナール (9.1 g, 純度97%、純分換算8.8 g、70mmol) を30分かけて滴下し、0～5℃でさらに2時間攪拌した。希塩酸を30ml加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた黄色油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン85:酢酸エチル15) で精製し、無色油状の(±)-8-ノネン-2-オール (9.8 g, 68mmol、収率98%) を得た。

【0038】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 1.24-1.48(8H, m), 2.02-2.08(2H, m), 1.54(1H, br s), 2.37(3H, d, J=6.0Hz), 3.79(1H, tq, J=6.0, 6.0Hz), 4.93(1H, ddt, J=10.4, 2.2, 1.2Hz), 5.00(1H, ddt, J=17.2, 2.2, 1.6Hz), 5.81(1H, ddt, J=17.2, 10.4, 6.8Hz)

10

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 23.7, 25.8, 29.1, 29.3, 33.9, 39.5, 68.3, 114.5, 139.3

IR(neat, ν_{max}, cm⁻¹) : 3354, 3307, 2929, 1643, 1462, 1375, 1120, 910

参考例2 : 8-ノネン-2-オンの合成

塩化カルシウム乾燥管を取り付けた200mlフラスコに、ピリジン25 g、トルエン50 g、1.5%-パラジウム(II)-ハイドロタルサイト22.3 gを加え、65℃に加熱した。そこに(±)-8-ノネン-2-オール (9.0 g, 63mmol) のトルエン溶液20 gを加え、1時間攪拌した。冷却後に濾過し、母液に希塩酸を加え水相を酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた黄色油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン95:酢酸エチル5) で精製し、無色油状物の8-ノネン-2-オン (8.3 g, 59mmol、収率94%) を得た。

20

【0039】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 1.26-1.34(2H, m), 1.36-1.44(2H, m), 1.58(2H, tt, J=7.6, 7.4Hz), 2.02-2.08(2H, m), 2.13(3H, s), 2.43(2H, t, J=7.4Hz), 4.92-4.95(1H, m), 4.96-5.02(1H, m), 5.79(1H, ddt, J=16.8, 10.4, 6.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 23.7, 28.6, 28.7, 29.9, 33.6, 43.7, 114.4, 138.8, 209.2

IR(neat, ν_{max}, cm⁻¹) : 2931, 2856, 1718, 1357, 1163, 910

実施例1 : (±)-8-ヒドロキシ-8-メチル-1, 16-ヘプタデカジエン-10-オンの合成

30

窒素置換した100mlフラスコに乾燥ジエチルエーテル20mlを加え、-65℃に冷却後、リチウムジイソプロピルアミド (3.4 g, 31mmol) のヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液16mlを加え攪拌した。ここに8-ノネン-2-オン (8.0 g, 57mmol) の乾燥ジエチルエーテル溶液20mlを30分かけて滴下し、-65℃で15分攪拌後、0℃まで昇温しさらに2時間攪拌した。希塩酸を加えて水相を酸性にし、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた黄色油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n-ヘキサン90:酢酸エチル10) で精製し、無色油状の(±)-8-ヒドロキシ-8-メチル-1, 16-ヘプタデカジエン-10-オン (2.3 g, 8.2mmol、収率29%)、及び未反応の8-ノネン-2-オン (5.1 g, 37mmol) を回収した。

40

【0040】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 1.19(3H, s), 1.26-1.43(10H, m), 1.46-1.49(2H, m), 1.58(2H, tt, J=7.6, 7.2Hz), 2.02-2.07(4H, m), 2.42(2H, t, 7.2Hz), 2.51(1H, d, J=17.0Hz), 2.60(1H, d, J=17.0Hz), 3.89(1H, s), 4.91-4.95(2H, m), 4.96-5.02(2H, m), 5.74-5.85(2H, m)

¹³C-NMR (100MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 23.3, 23.8, 26.8, 28.5, 28.6, 28.9, 29.6, 33.5, 33.7, 42.2, 44.6, 51.4, 71.7, 114.3, 114.5, 138.7, 139.0, 213.5

IR(neat, ν_{max}, cm⁻¹) : 3504, 2931, 2856, 1701, 1641, 1373, 993

MS(CI, m/z): 280(M⁺), 263, 141, 123

50

実施例 2 : (±) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 9 - シクロペンタデセン - 1 - オン
の合成

窒素置換した1000mlフラスコに、乾燥ジクロロメタン500ml、Grabbs触媒 {0.15 g, 0.18mmol、ビス(トリシクロヘキシルフォスフィン)ベンジリデンルテニウムジクロライド} を加え還流した。ここに500mlジクロロメタンに溶解させた(±) - 8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 16 - ヘプタデカジエン - 10 - オン (1.0 g, 3.6mmol) を4.5時間かけて滴下し、さらに24時間還流した。溶媒留去後の暗緑色懸濁液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n - ヘキサン90 : 酢酸エチル10) で精製し、薄黄色油状の(±) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 9 - シクロペンタデセン - 1 - オン (0.37 g, 1.5mmol、収率41%、E/Z幾何異性体混合物)、及び未反応の(±) - 8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 16 - ヘプタデカジエン - 10 - オン (0.51 g, 1.8mmol) を回収した。

10

【0041】

MS(EI, m/z): 252(M⁺), 234, 195, 176, 151, 136, 125, 111, 95, 81, 71, 55, 43

実施例 3 : 3 - メチル - 2, 9 - シクロペンタデカジエン - 1 - オンの合成

50mlフラスコに(±) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 9 - シクロペンタデセン - 1 - オン (0.35 g, 1.4mmol)、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.02 g, 0.1mmol)、モレキュラーシーブ 4 A 0.5 g、及び乾燥トルエン15mlを加え、3時間還流した。冷却後に濾過し、母液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後に得られた橙色油状物0.34 gのガスクロマトグラフィー質量分析より、4種の主成分が3 - メチル - 2, 9 - シクロペンタ

20

【0042】

MS(EI, m/z) : 234(M⁺), 219, 191, 177, 163, 149, 135, 121, 109, 95, 81, 67, 55, 41, 29

実施例 4 : (±) - 3 - メチルシクロペンタデカノン (ムスコン) の合成

50mlフラスコに実施例 3 で合成した3 - メチル - 2, 9 - シクロペンタデカジエン - 1 - オンを主成分とする油状物0.34 g、5% - パラジウム/カーボン触媒0.08 g、メタノール10mlを加え、3回水素置換した。水素を充填したゴムバッグを取り付け、室温で18時間攪拌した。セライト濾過で触媒を除去し、溶媒留去して得られた黄色油状物と固体の混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 n - ヘキサン95 : 酢酸エチル5) で精製し、無色油状の(±) - 3 - メチルシクロペンタデカノン {0.25 g, 純度99%、1.0mmol、2工程の収率(実施例 3 の(±) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 9 - シクロペンタデセン - 1 - オンからの収率) 72%} を得た。

30

【0043】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ_{ppm}) : 0.94(3H, d, J=6.8Hz), 1.16-1.40(20H, br s), 1.56-1.72(2H, m), 2.02-2.09(1H, m), 2.19(1H, dd, J=15.2 5.2Hz), 2.39-2.45(3H, m)

MS(EI, m/z) : 238(M⁺), 223, 209, 180, 125, 97, 85, 69, 55, 41, 29

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 田中 成佳
和歌山県和歌山市湊1 3 3 4 花王株式会社研究所内

審査官 太田 千香子

(56)参考文献 特開2 0 0 1－3 5 4 6 0 9 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 C 4 9 / 3 8 5
C 0 7 C 4 9 / 5 8 7
C 0 7 C 4 9 / 2 4
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)