(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2004 年12 月9 日 (09.12.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/106320 A1

(51) 国際特許分類[7]: C07D 309/30, C07M 7/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/006919

(22) 国際出願日: 2004 年5 月14 日 (14.05.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-151241 2003 年5 月28 日 (28.05.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ゼオン株式会社 (ZEON CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008323 東京都千代田区丸の内二丁目６番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 遠藤 正弘 (ENDO, Masahiro) [JP/JP]; 〒1008323 東京都千代田区丸の内二丁目６番１号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP). 中野 靖之 (NAKANO, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒1008323 東京都千代田区丸の内二丁目６番１号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP). 山田 俊郎 (YAMADA, Toshiro) [JP/JP]; 〒1008323 東京都千代田区丸の内二丁目６番１号 日本ゼオン株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 内山 充 (UCHIYAMA, Mitsuru); 〒1010041 東京都千代田区神田須田町一丁目４番１号 ＴＳＩ須田町ビル８階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

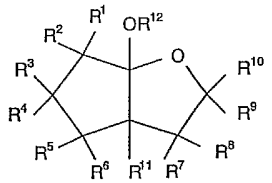
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

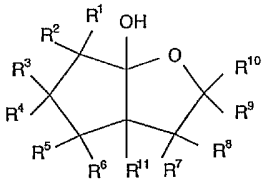
２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE LACTONE

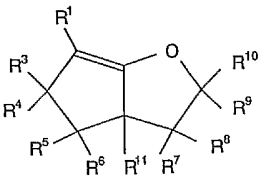
(54) 発明の名称: 光学活性ラクトン類の製造方法



...[1]



...[2]



...[3]

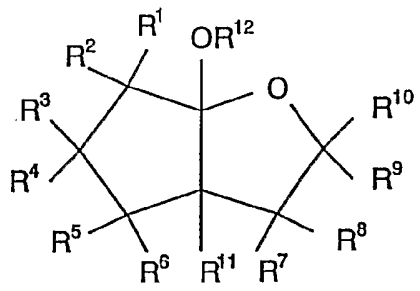
(57) Abstract: A process for producing an optically active lactone which comprises reacting a hydroxycarboxylic ester (A) obtained by the reaction of a racemic modification of a lactone with an alcohol with a 1-alkoxybicyclo[3.3.0]-2-oxaoctane represented by the formula [1], a 1-hydroxybicyclo[3.3.0]-2-oxaoctane represented by the formula [2], or a bicyclo[3.3.0]-2-oxa-1-octene represented by the formula [3] to form a diastereomer mixture (B), separating the diastereomer mixture (B) into the diastereomers, decomposing at least one of the diastereomers separated to form a hydroxycarboxylic ester (C), and causing the hydroxycarboxylic ester (C) to undergo cyclization to thereby obtain the (R) or (S) isomer of the lactone. The (R) or (S) isomer of a lactone which is useful as a perfume can be efficiently obtained.

WO 2004/106320 A1

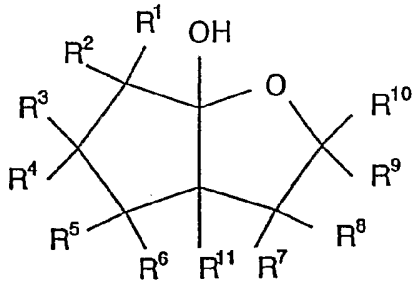
[続葉有]

(57) 要約:

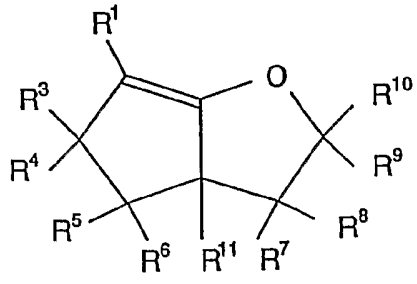
ラセミ体のラクトン類とアルコールとの反応により得られるヒドロキシカルボン酸エステル(A)を、式［1］で表される１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン、式［2］で表される１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン又は式［3］で表されるビシクロ［３．３．０］－２－オキサー１－オクテンと反応させて、ジアステレオマー混合物(B)とし、該ジアステレオマー混合物(B)を各ジアステレオマーに分離したのち、分離したジアステレオマーの少なくとも一つを分解してヒドロキシカルボン酸エステル(C)とし、該ヒドロキシカルボン酸エステル(C)を閉環反応させることにより、Ｒ体又はＳ体のラクトン類とする光学活性ラクトン類の製造方法。香料として有用なラクトン類のＲ体及びＳ体を効率的に得ることができる。



･･･[1]



･･･[2]



･･･[3]

明細書

光学活性ラクトン類の製造方法

技術分野

本発明は、光学活性ラクトン類の製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、ラセミ体のラクトン類を化学的な手段のみにより分割して、香料として有用なラクトン類のＲ体及びＳ体を効率的に得ることができる光学活性ラクトン類の製造方法に関する。

背景技術

環内にエステル結合を有する環状化合物であるラクトン類は、香気物質として食品中に広く見いだされ、香りを与えるための有用素材として利用されている。例えば、五員環構造のγ－ラクトンと、六員環構造のδ－ラクトンは特徴のある香気を有している。側鎖を有するラクトンは、側鎖が結合した炭素原子が不斉炭素原子であるために、Ｒ体とＳ体の光学異性体が存在し、２種類の光学異性体は、構造のみならず、匂いの強さも、香気、香味も異なる。果物などに含まれる天然に存在するラクトンは、Ｒ体又はＳ体に偏って存在するが、化学的に合成されたラクトンは、Ｒ体とＳ体が半分ずつ混ざり合ったラセミ体であるために、自然界に存在するラクトンとは、香気、香味が異なる。

δ－ラクトンの中で炭素数１２のδ－ドデカラクトンは、強い残香性を持つフルーティー、フローラルな香りを有する香料である。天然に存在するδ－ドデカラクトンの光学純度は、発酵バターがＲ体８８％ｅｅ、生クリームがＲ体８２％ｅｅ、コンデンスミルクがＲ体９２％ｅｅであり、天然のδ－ドデカラクトンはＲ体に偏っている。δ－ドデカラクトンは、食品へ香りを付与するために利用されており、例えば、ミルクチョコレートフレーバが付与された菓子組成物として、δ－デカラクトンとδ－ドデカラクトンをそれぞれ０．０５～４ｐｐｍ含む菓子組成物が提案されている（特許文献１）。

光学活性なＲ体又はＳ体のδ－ドデカラクトンを、経済的に製造する試みがなさ

れている。例えば、香料素材として香気的に優れ、調合素材として応用できる安価な光学活性δ－ラクトンの製造方法として、ラセミ体ラクトンに微生物起源のリパーゼを作用させることによりラセミ体ラクトンを光学分割し、得られるヒドロキシカルボン酸を環化する方法が提案され、ラセミ体δ－ドデカラクトンの分割が例示されている（特許文献２）。また、安価で入手が容易な原料を使用してＲ体のδ－ラクトンを得る方法として、クリプトカリヤ マソイア ベックの樹皮の精油から分離されたδ－ドデセノラクトンを還元して(Ｒ)－(＋)－δ－ドデカラクトンを得る方法が提案されている（特許文献３）。しかし、微生物起源のリパーゼを利用する反応には長時間を要し、天然物由来のクリプトカリヤ マソイア ベックの樹皮の精油は、大量入手が困難である。このために、化学的な手段のみによって、光学純度の高いラクトン類を製造し得る方法が求められていた。

本発明は、ラセミ体のラクトン類を化学的な手段のみにより分割して、香料として有用なラクトン類のＲ体及びＳ体を効率的に得ることができる光学活性ラクトン類の製造方法を提供することを目的としてなされたものである。

【特許文献１】

特開２００１－９５４９０号公報（第２頁）

【特許文献２】

特開平６－３１９５８９号公報（第２頁、第５頁）

【特許文献３】

特開平１０－１５８２５７号公報（第１－２頁）

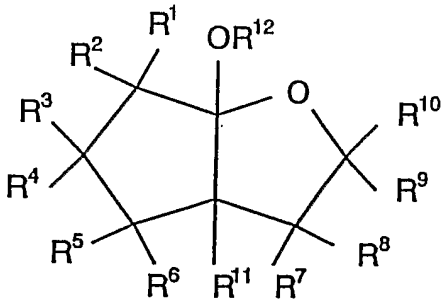
発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ラセミ体のラクトン類とアルコールとの反応により得られるヒドロキシカルボン酸エステルを、５－位置に置換基を有する１－アルコキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンなどと反応させると、ジアステレオマー混合物となり、該ジアステレオマー混合物は容易に各ジアステレオマーに分離することができ、分離されたジアステレオマーを分解してヒドロキシカルボン酸エステルとし、さらに閉環反応させることにより、光学純度の高いＲ体及びＳ体のラクトン類が効率的に得られることを見いだし

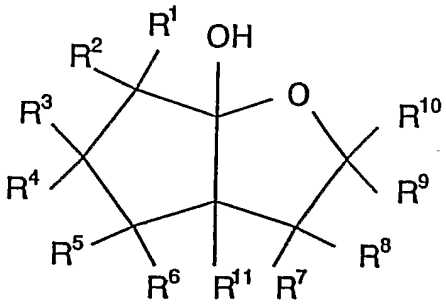
、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

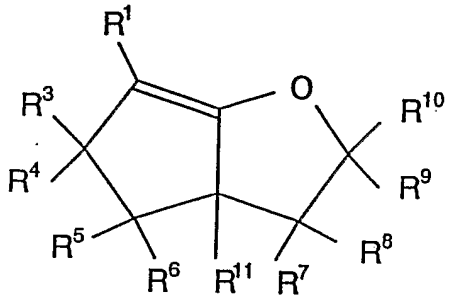
（1）ラセミ体のラクトン類とアルコールとの反応により得られるヒドロキシカルボン酸エステル(A)を、式［1］で表される１－アルコキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン、式［2］で表される１－ヒドロキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン又は式[３]で表されるビシクロ[３．３．０]－２－オキサ－１－オクテンと反応させて、ジアステレオマー混合物(B)とし、該ジアステレオマー混合物(B)を各ジアステレオマーに分離したのち、分離したジアステレオマーの少なくとも一つを分解してヒドロキシカルボン酸エステル(C)とし、該ヒドロキシカルボン酸エステル(C)を閉環反応させることにより、Ｒ体又はＳ体のラクトン類とすることを特徴とする光学活性ラクトン類の製造方法、



･･･[1]



･･･[2]



・・・[3]

（ただし、式中、R^1～R^{10}は、それぞれ独立して水素又は炭素数１～２０のアルキル基であり、R^{11}は、無置換若しくは置換基を有する炭素数１～２０のアルキル基、無置換若しくは置換基を有する炭素数２～２０のアルケニル基又は無置換若しくは置換基を有する炭素数６～２０のアリール基であり、R^{12}は、炭素数１～６のアルキル基である。）、

（２）ラクトン類が、炭素数６～２０のラクトン類である第１項記載の光学活性ラクトン類の製造方法、

（３）ラクトン類が、δ－ドデカラクトンである第２項記載の光学活性ラクトン類の製造方法、

（４）アルコールが、炭素数３～２０のアルコールである第１項記載の光学活性ラクトン類の製造方法、

（５）アルコールが、イソプロパノールである第４項記載の光学活性ラクトン類の製造方法、及び

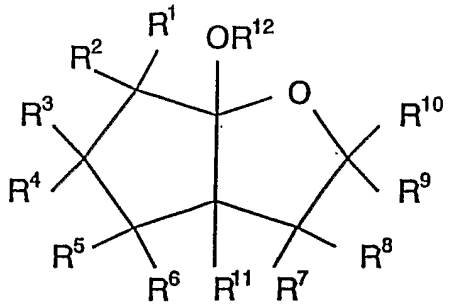
（６）アルコールが、イソプロパノールである第３項記載の光学活性ラクトン類の製造方法、

を提供するものである。

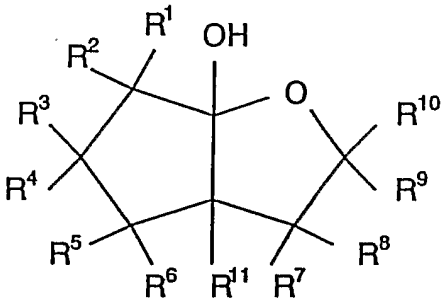
発明を実施するための最良の形態

本発明の光学活性ラクトン類の製造方法においては、ラセミ体のラクトン類とアルコールとの反応により得られるヒドロキシカルボン酸エステル(A)を、式［１］で表される１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン、式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン又は式［３］で表されるビシクロ［３．３．０］－２－オキサー１－オクテンと反応させて、ジアステ

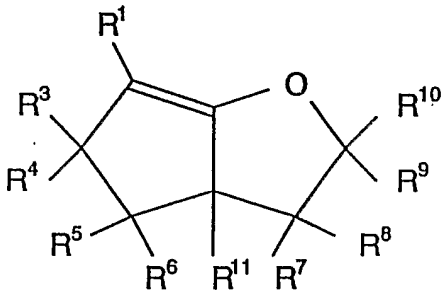
レオマー混合物(B)とし、該ジアステレオマー混合物(B)を各ジアステレオマーに分離したのち、分離したジアステレオマーの少なくとも一つを分解してヒドロキシカルボン酸エステル(C)とし、該ヒドロキシカルボン酸エステル(C)を閉環反応させることにより、R体又はS体のラクトン類とする。



・・・[1]



・・・[2]



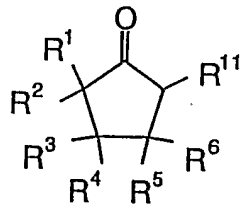
・・・[3]

ただし、式中、R^1～R^{10}は、それぞれ独立して水素又は炭素数1～20のアルキル基であり、R^{11}は、無置換若しくは置換基を有する炭素数1～20のアルキル基、無置換若しくは置換基を有する炭素数2～20のアルケニル基又は無置換若しくは置換基を有する炭素数6～20のアリール基であり、R^{12}は、炭素数1～6のアルキル基である。

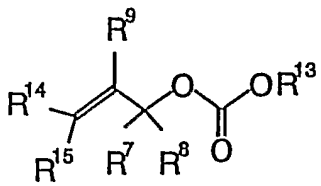
本発明方法においては、R^{11}が2－プロペニル基、フェニル基又はジフェニル

メチル基である式［１］～［３］で表される化合物を好適に用いることができる。

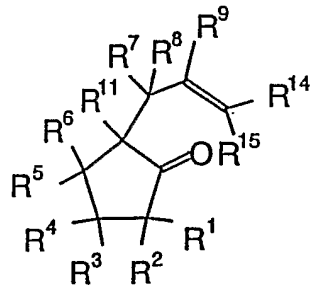
本発明方法に用いる式［１］で表される１－アルコキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン、式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン及び式［３］で表されるビシクロ[３．３．０]－２－オキサ－１－オクテンの製造方法に特に制限はなく、Tetrahedron Lett.，３５，７７８５(１９９４)に記載の方法で得られる化合物から容易に誘導できる。他の方法としては、式［４］で表されるシクロペンタノン誘導体と式［５］で表されるカーボネートとを反応させて式［６］で表される２－置換シクロペンタノン誘導体とし、式［６］で表される２－置換シクロペンタノン誘導体とα，α－ジハロカルボン酸とを反応させて式［７］で表されるエステルとし、式［７］で表されるエステルをアルカリで処理して式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンを得ることができる。また、式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンと$R^{12}OH$で表されるアルコールとを反応させることにより、式［１］で表される１－アルコキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンを得ることができ、式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンを脱水反応することにより、式［３］で表されるビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクテンを得ることができる。



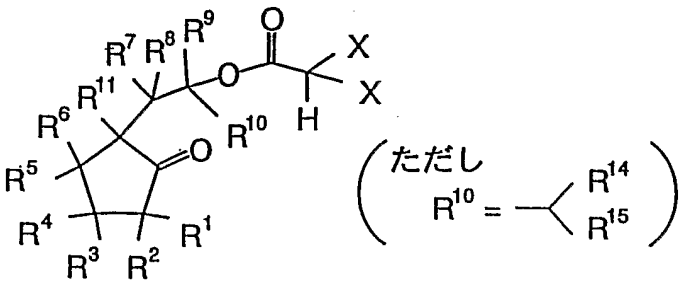
･･･[4]



･･･[5]



・・・[6]



・・・[7]

ただし、式［４］～［７］において、R^1～R^{10}は、それぞれ独立して水素又は炭素数１～２０のアルキル基であり、R^{11}は、無置換若しくは置換基を有する炭素数１～２０のアルキル基、無置換若しくは置換基を有する炭素数２～２０のアルケニル基又は無置換若しくは置換基を有する炭素数６～２０のアリール基であり、R^{13}は、炭素数１～６のアルキル基であり、R^{14}～R^{15}は、それぞれ独立して水素又はアルキル基であって、その炭素数の合計が２～１９であり、Xは、ハロゲンである。

本発明方法に用いる式［１］で表される１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン及び式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンの１－位置の置換基と５－位置の置換基はcis形とtrans形とがある。好適にはcis形である。また、式［３］で表されるビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクテンの二重結合に付加反応が起こって１－位置に置換基が導入されたとき、１－位置の置換基と５－位置の置換基はcis形とtrans形とが生成するが好適にはcis形である。本発明方法に用いる式［１］、式［２］および式［３］で表わされる化合物は、１－位置に置換基が導入されたときの１－位置の置換基と５－位置の置換基がcis形またはtrans形のどちらか一方以外はほとんど存在しないこと

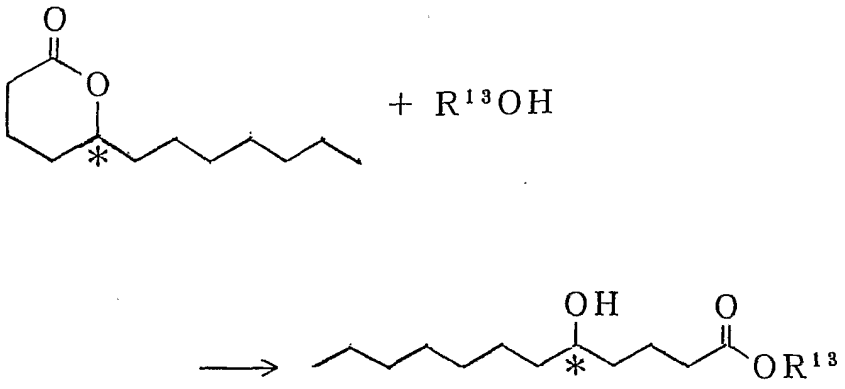
が好ましい。

本発明方法に用いるラクトン類に特に制限はなく、例えば、γ－ラクトン、δ－ラクトン、ε－ラクトン、大環状ラクトンなどを挙げることができ、より具体的には、γ－バレロラクトン、γ－ヘキサラクトン、γ－ヘプタラクトン、γ－オクタラクトン、γ－ノナラクトン、ウイスキーラクトン、γ－デカラクトン、γ－ウンデカラクトン、γ－ドデカラクトン、γ－ジャスモラクトン、ジャスミンラクトン、シスジャスモンラクトン、メチル－γ－デカラクトン、ジャスモラクトン、メンタラクトン、n－ブチルフタリド、δ－ヘキサラクトン、4，6，6（4，6，6）－トリメチルテトラヒドロピラン－2－オン、δ－オクタラクトン、δ－ノナラクトン、δ－デカラクトン、δ－2－デセノラクトン、δ－ウンデカラクトン、δ－ドデカラクトン、δ－トリデカラクトン、シクロヘキシルラクトン、ε－デカラクトン、ε－ドデカラクトンなどを挙げることができる。これらの中で、炭素数6～20のラクトン類を好適に用いることができ、炭素数8～14のラクトン類をより好適に用いることができ、δ－ドデカラクトンを特に好適に用いることができる。

本発明方法において、ラセミ体のラクトン類と反応させるアルコールとしては、炭素数3～20のアルコールが好ましく、炭素数3～6のアルコールが特に好ましい。アルコールの具体例としては、例えば、プロパノール、イソプロパノール、アリルアルコール、プロパルギルアルコール、ブタノール、イソブタノール、sec－ブタノール、tert－ブタノール、2－ブテン－1－オール、3－ブテン－2－オール、1－ペンタノール、2－ペンタノール、3－ペンタノール、1，1－ジメチル－1－プロパノール、2，2－ジメチル－1－プロパノール、1－エチル－1－ブタノール、1－ヘキサノール、2－ヘキサノール、3－ヘキサノール、1－メチル－1－エチル－1－プロパノール、1，1－ジメチル－1－ブタノール、2，2－ジメチル－1－ブタノール、1－エチル－1－ブタノール、1－メチル－1－ペンタノール、1－ヘプタノール、1－オクタノール、1－デカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、エイコシルアルコール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコールなどを挙げることができる。これらの中でも、プロパノール、イソプロパノール及びsec－ブタノールをより好適に用いることができ、イソプロパノールを特に好適に用いることができ

る。

本発明方法においては、例えば、ラセミ体のδ－ドデカラクトンとアルコールの反応により、δ－ドデカラクトンを開環エステル化して、ラセミ体の５－ヒドロキシドデカン酸エステル(A)とすることができる。反応式［８］は、この開環エステル化反応の代表例を示すものである。



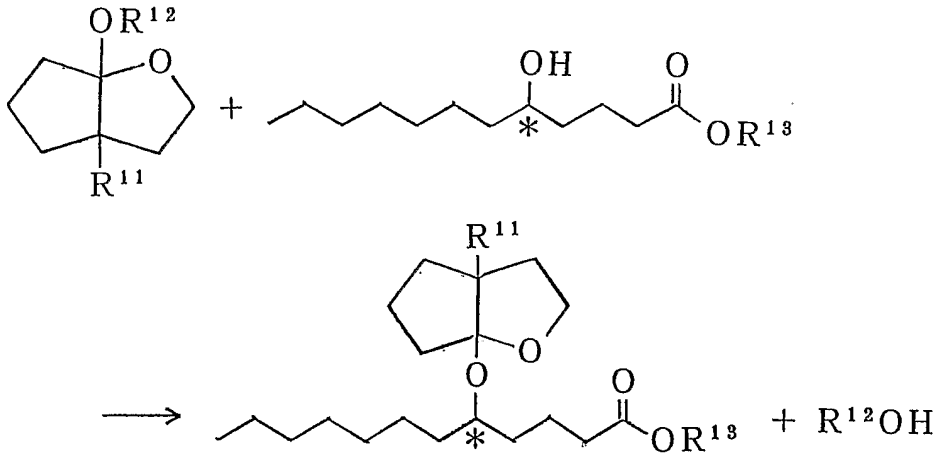
… ［8］

反応式［８］において、＊は、不斉炭素原子を示し、R^{13}は、アルキル基である。

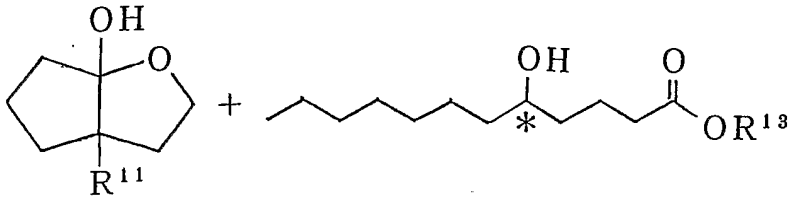
本発明方法においては、ラクトン類とアルコールとの反応により得られるヒドロキシカルボン酸エステル(A)を、式［１］で表される１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン、式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン又は式［３］で表されるビシクロ［３．３．０］－２－オキサー１－オクテンと反応させる。

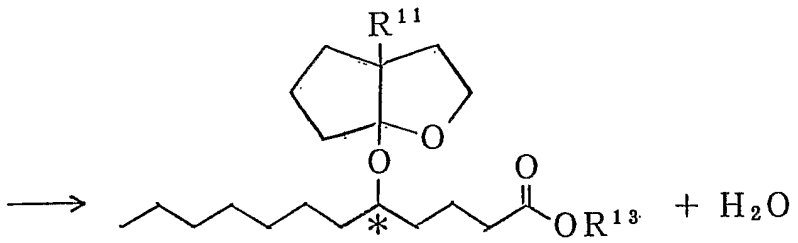
本発明方法においては、ヒドロキシカルボン酸エステル(A)と式［１］で表される１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンとをアセタール交換反応することにより、ジアステレオマー混合物(B)を得ることができる。このアセタール交換反応の例を反応式［９］に示した。また、ヒドロキシカルボン酸エステル(A)と式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンとを脱水反応することにより、ジアステレオマー混合物(B)を得ることができる。この脱水反応の例を反応式［１０］に示した。さらに、ヒドロキシカルボン酸エステル(A)と式［３］で表されるビシクロ［３．３．０］－２－オキサー１－オクテ

ンとを付加反応することにより、ジアステレオマー混合物(B)を得ることができる。この付加反応の例を反応式［１１］に示した。なお、反応式［９］～［１１］においては、簡略化のために、R^1～R^{10}をすべて水素として示しているが、R^1～R^{10}の一部又はすべてがアルキル基である化合物も同様に用いることができる。また、反応式［９］～［１１］においては、簡略化のために、ヒドロキシカルボン酸エステルとして、５－ヒドロキシドデカン酸エステルを示し、ジアステレオマー混合物(B)、すなわち１－(ω－アルコキシカルボニルアルキル)アルキルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンのジアステレオマー混合物として、１－(３－アルコキシカルボニルプロピル)オクチルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンを示しているが、これに限定されない。本発明においては、例えば、γ－ウンデカラクトンなどの開環エステル化によって得られる４－ヒドロキシウンデカン酸エステルなどを用いて、１－(２－アルコキシカルボニルエチル)オクチルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンなどを得ることもできる。

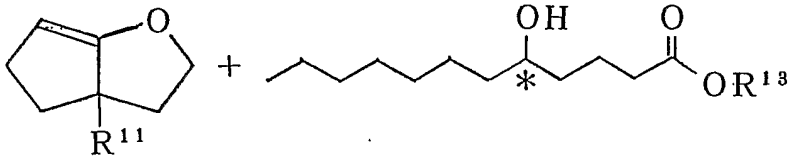


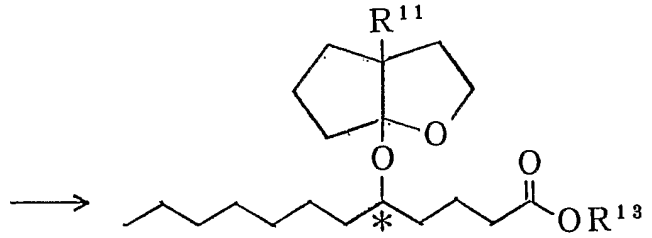
… [9]





… [10]





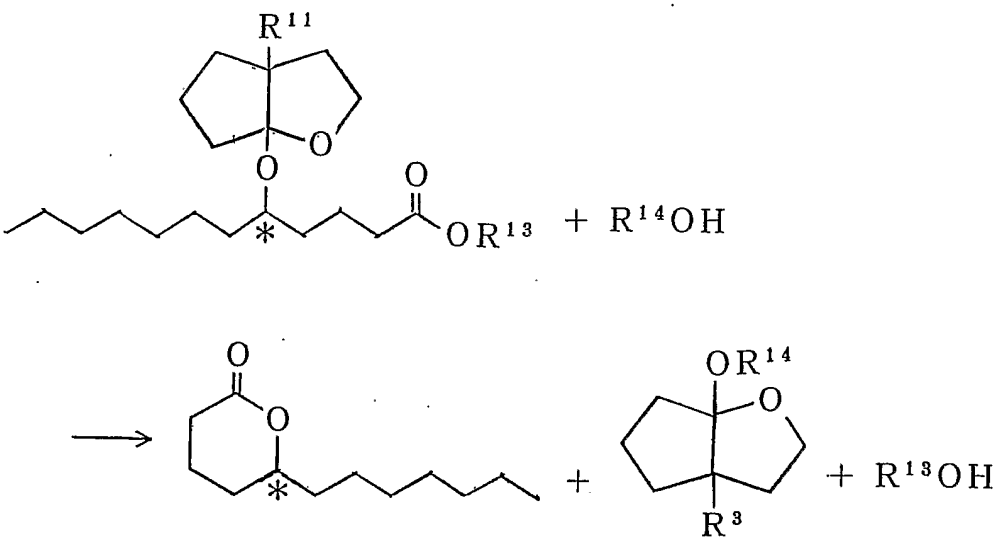
… [11]

上記のアセタール交換反応、脱水反応及び付加反応は、その反応条件に特に制限はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、四塩化炭素、ジオキサン、アセトン、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性溶媒中で、ｐ－トルエンスルホン酸などの酸触媒の存在下に、ヒドロキシカルボン酸エステル(A)と式［１］で表される１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン、式［２］で表される１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン又は式［３］で表されるビシクロ［３．３．０］－２－オキサ－１－オクテンとを接触させることによって行うことができる。ヒドロキシカルボン酸エステル(A)のエステルを構成するアルキル基の炭素数は３～２０であることが好ましい。炭素数が１又は２であると、アセタール交換反応、脱水反応又は付加反応とともに脱アルコールによる閉環反応が進行し

てラクトン類が副生し、ジアステレオマー混合物(B)の収率が低下するおそれがある。ヒドロキシカルボン酸エステル(A)のアルキル基又はアラルキル基の炭素数が２１以上であると、ジアステレオマー混合物(B)を各ジアステレオマーに分離するのが困難になるおそれがある。

本発明方法においては、ジアステレオマー混合物(B)を光学分割して各ジアステレオマーに分離する。各ジアステレオマーに分離する方法に特に制限はなく、例えば、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィーなどを挙げることができる。ジアステレオマーは、化学的性質及び物理的性質が異なるので、適切な方法を選ぶことにより、効率的に分離することができる。

本発明方法においては、分離されたジアステレオマー（すなわち、１－(ω－アルコキシカルボニルアルキル)アルキルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンのジアステレオマー)の少なくとも一つを分解してヒドロキシカルボン酸エステル(C)とし、これを閉環反応することにより、Ｒ体又はＳ体のラクトン類を得る。１－(ω－アルコキシカルボニルアルキル)アルキルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンのジアステレオマーの分解反応及び閉環反応は、ｐ－トルエンスルホン酸などの酸触媒の存在下に、１－(ω－アルコキシカルボニルアルキル)アルキルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンと過剰量のアルコールとを加熱して反応することにより行うことができる。１－(３－アルコキシカルボニルプロピル)オクチルオキシビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンの反応例を、反応式［１２］に示す。$R^{14}OH$で表されるアルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどの低級アルコールであることが好ましい。



… [12]

本発明方法によれば、天然には存在しない光学純度のラクトン類をも高純度で製造することができるので、新規な香気を有する香料を製造することができる。

なお、本発明で用いる式［1］、式［2］または式［3］で表される化合物は、ラセミ体のアルコール、有機酸などと反応させると光学分割でき、光学活性なアルコール系香料または香料中間体を容易に得ることもできる。アルコール系香料としては、例えば、脂肪族アルコール香料、テルペン系アルコール香料、芳香族アルコール香料、フェノール系香料などを挙げることができ、より具体的には、３－メチル－１－ペンタノール、２－ヘプタノール、３－ヘプタノール、２－オクタノール、３－オクタノール、２－エチルヘキサノール、２－ノナノール、３，５，５－トリメチル－１－ヘキサノール、２－ウンデカノール、１－ペンテン－３－オール、１－オクテン－３－オール、１－ノネン－３－オール、４－メチル－３－デセン－５－オール、バクダノール、サンダロール、ｐ－tert－ブチルシクロヘキサノール、ｏ－tert－ブチルシクロヘキサノール、シクロメチレンシトロネロール、メチルサンデフロール、２，２，６－トリメチルシクロヘキシル－３－ヘキサノール、シトロネロール、ロジノール、ゲラニオール、リナロール、ジメチルオクタノール、ムゴール、ジヒドロミルセノール、テトラヒドロミルセノール、３，６－ジメチル－３－オクタノール、ラバンジュロール、イソジヒドロラバンジュロール、ヒドロキシシトロネロール、ノナディル、エチルリナロール、イソプレゴール、メントール、テルピネロール、ジヒドロテルピネロール、カルペオール、ジヒドロカルペオール

、ペリラアルコール、４－ツヤノール、３－ツヤノール、イソシクロゲラニオール、ミルテノール、ノポール、ピノカルペオール、フェンコール、ボルネオール、イソボルネオール、カメコール、ジメチルサイクロモル、イソカンフィルシクロヘキサノール、ネロリドール、α－ビサボロール、β－カリオフィレンアルコール、サンタロール、ペチベロール、セドロール、セドレノール、パチュリアルコール、フィトール、イソフィトール、ゲラニルリナロール、スクラレオール、ｐ，α－ジメチルベンジルアルコール、α－フェニルエチルアルコール、ヒドラトロパアルコール、２－メトキシフェニルエチルアルコール、α－プロピルフェニルエチルアルコール、イソブチルベンジルカルビノール、３－メチル－５－フェニルペンタノール－１、デカヒドロ－β－ナフトール、フロロール、シンゲオールなどを挙げることができる。

ムスク系香料としては、例えば、ムスコン、ファントリド、ムスク、トラセオリドなどを挙げることができる。酸系香料としては、例えば、２－メチル酪酸、２－メチル吉草酸、３－メチル吉草酸、２－メチルヘプタン酸、乳酸、バリンなどを挙げることができる。

実施例

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。なお、特に断りが無い限り、実施例中の「部」は「重量部」を意味する。

製造例１（１－メトキシ－５－（２－プロペニル）ビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンの製造と光学分割）

２－（２－プロペニルオキシカルボニル）シクロペンタノン５００部と、酢酸２－ヨードエチル６３６部をアセトン中で反応させることにより、２－（２－プロペニルオキシカルボニル）－２－アセトキシエチルシクロペンタノン６７９部を得た。この２－（２－プロペニルオキシカルボニル）－２－アセトキシエチルシクロペンタノンに、酢酸パラジウムとトリフェニルホスフィンを加えて、テトラヒドロフラン中で還流することにより、２－（２－プロペニル）－２－アセトキシエチルシクロペンタノンとし、さらに、ｐ－トルエンスルホン酸を触媒としてメタノール中で還流することにより環化反応させて、１－メトキシ－５－（２－プロペニル）－２－オ

キサビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンとした。反応混合液から過剰のメタノールを留去して、１－メトキシー５－(２－プロペニル)－２－オキサビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン３７８部を得た。

得られた１－メトキシー５－(２－プロペニル)－２－オキサビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン３００部とモレキュラーシーブＭＳ－５Ａ３００部を含む無水トルエン２，６００部溶液に、((１Ｓ)－エンド)－(－)－ボルネオール２５４部を室温で加えたのち、１１０℃で１０時間撹拌した。この際、反応により生成するメタノールを、ディーンスタックを用いて反応系内から抜き出した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮して、残留物４７６部を得た。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：ジエチルエーテル＝４０：１）により精製して未反応原料を除去し、目的とするジアステレオマー混合物を得た。さらに、得られたジアステレオマー混合物をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：ジイソプロピルエーテル＝１：４０）によりそれぞれのジアステレオマーに分離した。Ｒｆ値が０．３６のジアステレオマー（異性体Ａとする。）の収量１９０部（収率３８％）、Ｒｆ値が０．２８のジアステレオマー（異性体Ｂとする。）の収量２１０部（収率４２％）であった。

異性体Ａを塩化メチレンに溶解し、メタノール２，０００部及びｐ－トルエンスルホン酸のピリジニウム塩１．５７部を添加して、室温で３０分撹拌したのち、反応混合液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水炭酸カリウムを用いて乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン：酢酸エチル＝１９：１）により精製し、１－メトキシー５－(２－プロペニル)－２－オキサビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンのジアステレオマーを得た。この１－メトキシー５－(２－プロペニル)－２－オキサビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンのジアステレオマーを、実施例１において使用した。

実施例１

撹拌機を備えた反応容器に、ラセミ体のδ－ドデカラクトン３９６部とイソプロパノール１，２００部を仕込み、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物０．３８部を添加し、室温で２０時間撹拌した。次いで、２重量％炭酸水素ナトリウム水溶液を加え

て中和し、減圧下にイソプロパノールを留去し、析出した塩をろ過することにより、５－ヒドロキシドデカン酸イソプロピルエステル４３２部（収率８３．６％）を得た。

撹拌機と還流冷却管を備えた反応容器に、無水トルエン１，８４０部、上記の５－ヒドロキシドデカン酸イソプロピルエステル２５８部及びモレキュラーシーブＭＳ－５Ａ２００部を仕込み、還流冷却管にメタノールを吸着するモレキュラーシーブＭＳ－４Ａ４，０００部を充填した。反応容器に、１－メトキシ－５－(２－プロペニル)ビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタン２００部を加え、撹拌しながら加熱して、還流下に１０時間反応させた。ガスクロマトグラフィーによる分析では、１－(３－イソプロポキシカルボニルプロピル)オクチルオキシ－５－(２－プロペニル)ビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンの反応収率は８５．０％であった。

反応終了後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮し、得られた残留物をシリカゲルを充填剤、ｎ－ヘキサン／酢酸エチル４０／１(容量比)を溶媒とするカラムクロマトグラフィーにより分離し、２種類の１－(３－イソプロポキシカルボニルプロピル)オクチルオキシ－５－(２－プロペニル)ビシクロ[３．３．０]－２－オキサオクタンのジアステレオマーを得た。強吸着のジアステレオマーの収量１５９．７部（収率３９．１％)、弱吸着のジアステレオマーの収量１６０．６部（収率３９．４％）であった。

撹拌機と還流冷却管を備えた反応容器に、上記の強吸着のジアステレオマー１５９．７部とメタノール２４９．６部を仕込み、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物０．３７部を加え、還流下に２時間反応した。反応終了後、メタノールを留去し、次いで減圧下に蒸留して(Ｓ)－(－)－δ－ドデカラクトン６９．８部を得た。得られた(Ｓ)－(－)－δ－ドデカラクトンの光学純度をＨＰＬＣで測定したところ、９５％ｅｅであった。得られた(Ｓ)－(－)－δ－ドデカラクトンは、甘いアプリコットのようなフルーツ香を有していた。

実施例２

イソプロパノール１，２００部の代わりに、エタノール９２０部を用いた以外は、実施例１と同様にしてδ－ドデカラクトンの開環エステル化反応を行い、５－ヒ

ドロキシドデカン酸エチルエステル４１５部（収率８５．０％）を得た。

撹拌機と還流冷却管を備えた反応容器に、無水トルエン１，８４０部、上記の５－ヒドロキシドデカン酸エチルエステル２４４部及びモレキュラーシーブＭＳ－５Ａ２００部を仕込み、還流冷却管にメタノールを吸着するモレキュラーシーブＭＳ－４Ａ４，０００部を充填した。反応容器に、１－メトキシー５－（２－プロペニル）ビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン２００部を加え、撹拌しながら加熱して、還流下に１０時間反応させた。ガスクロマトグラフィーによる分析では、１－（３－エトキシカルボニルプロピル）オクチルオキシー５－（２－プロペニル）ビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン反応収率５５．０％であり、５－ヒドロキシドデカン酸エチルエステルの３９．２モル％がδ－ドデカラクトンになっていた。

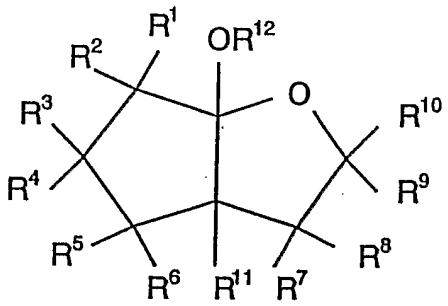
実施例１及び２の結果から、炭素数３のイソプロピルアルコールから得られた５－ヒドロキシドデカン酸イソプロピルエステルは、炭素数２のエタノールから得られた５－ヒドロキシドデカン酸エチルエステルに比べ、１－メトキシー５－（２－プロペニル）ビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンと反応して、高収率で１－（３－イソプロポキシカルボニルプロピル）オクチルオキシー５－（２－プロペニル）ビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンが得られることが分かる。

産業上の利用可能性

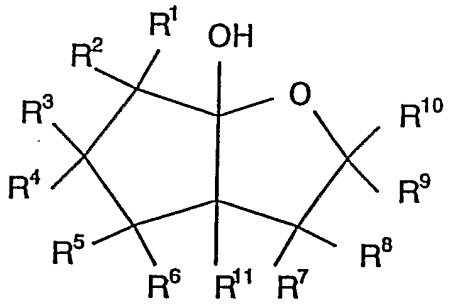
本発明の光学活性ラクトン類の製造方法によれば、ラセミ体のラクトン類とアルコールとの反応によって得られるヒドロキシカルボン酸エステルを、１－アルコキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン、１－ヒドロキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタン又はビシクロ［３．３．０］－２－オキサー１－オクテンと反応させて、高収率で１－（ω－アルコキシカルボニルアルキル）アルキルオキシビシクロ［３．３．０］－２－オキサオクタンのジアステレオマー混合物を得ることができ、該ジアステレオマー混合物を各ジアステレオマーに分離したのち、分離されたジアステレオマーを分解反応及び閉環反応して、香料として優れた特徴を有するＲ体及びＳ体のラクトン類を、高純度かつ高収率で製造することができる。

請求の範囲

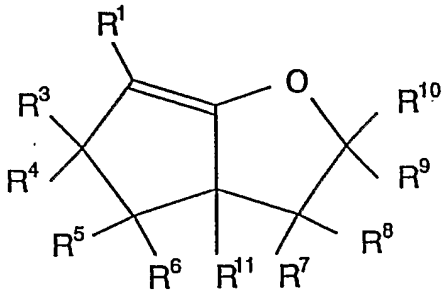
1． ラセミ体のラクトン類とアルコールとの反応により得られるヒドロキシカルボン酸エステル(A)を、式［1］で表される1－アルコキシビシクロ[3．3．0]－2－オキサオクタン、式［2］で表される1－ヒドロキシビシクロ[3．3．0]－2－オキサオクタン又は式［3］で表されるビシクロ[3．3．0]－2－オキサー1－オクテンと反応させて、ジアステレオマー混合物(B)とし、該ジアステレオマー混合物(B)を各ジアステレオマーに分離したのち、分離したジアステレオマーの少なくとも一つを分解してヒドロキシカルボン酸エステル(C)とし、該ヒドロキシカルボン酸エステル(C)を閉環反応させることにより、R体又はS体のラクトン類とすることを特徴とする光学活性ラクトン類の製造方法。



…[1]



…[2]



…[3]

（ただし、式中、R^1～R^{10}は、それぞれ独立して水素又は炭素数１～２０のアルキル基であり、R^{11}は、無置換若しくは置換基を有する炭素数１～２０のアルキル基、無置換若しくは置換基を有する炭素数２～２０のアルケニル基又は無置換若しくは置換基を有する炭素数６～２０のアリール基であり、R^{12}は、炭素数１～６のアルキル基である。）

２．ラクトン類が、炭素数６～２０のラクトン類である請求項１記載の光学活性ラクトン類の製造方法。

３．ラクトン類が、δ－ドデカラクトンである請求項２記載の光学活性ラクトン類の製造方法。

４．アルコールが、炭素数３～２０のアルコールである請求項１記載の光学活性ラクトン類の製造方法。

５．アルコールが、イソプロパノールである請求項４記載の光学活性ラクトン類の製造方法。

６．アルコールが、イソプロパノールである請求項３記載の光学活性ラクトン類の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/006919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07D309/30, C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07D309/30, C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/072505 A1 (Nippon Zeon Co., Ltd.), 19 September, 2002 (19.09.02), Full text & EP 1364933 A1 & US 2004/0077098 A1	1-6
A	JP 8-182498 A (Yuji INADA), 16 July, 1996 (16.07.96), Full text (Family: none)	1-6
A	WO 94/07887 A1 (GIVAUDAN-ROURE (INTERNATIONAL) S.A.), 14 April, 1994 (14.04.94), & JP 7-502285 A & EP 615520 A1	1-6

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 July, 2004 (14.07.04)	03 August, 2004 (03.08.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/006919

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-11063 A (Soda Aromatic Co., Ltd.), 16 January, 2001 (16.01.01), Full text (Family: none)	1-6
A	JP 6-319589 A (Soda Aromatic Co., Ltd.), 22 November, 1994 (22.11.94), Full text (Family: none)	1-6
A	JP 10-251244 A (Nippon Zeon Co., Ltd.), 22 September, 1998 (22.09.98), Full text (Family: none)	1-6
P,A	JP 2004-85279 A (Kabushiki Kaisha Techno Network Shikoku), 18 March, 2004 (18.03.04), Full text (Family: none)	1-6

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００６９１９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Int. Cl⁷ C07D309/30, C07M7:00

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））
Int. Cl⁷ C07D309/30, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）
CAPLUS(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 02/072505 A1（日本ゼオン株式会社）2002.09.19, 全文 & EP 1364933 A1 & US 2004/0077098 A1	1－6
A	JP 8-182498 A（稲田祐二）1996.07.16, 全文 （ファミリーなし）	1－6
A	WO 94/07887 A1 (GIVAUDAN-ROURE (INTERNATIONAL) S.A.) 1994.04.14, & JP 7-502285 A & EP 615520 A1	1－6

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１４．０７．２００４	03.8.2004

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）	４Ｐ	２９３９
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	新　留　素　子 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９０		

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００６９１９

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2001-11063 A (曽田香料株式会社) 2001.01.16, 全文 (ファミリーなし)	1－6
A	JP 6-319589 A (曽田香料株式会社) 1994.11.22, 全文 (ファミリーなし)	1－6
A	JP 10-251244 A (日本ゼオン株式会社) 1998.09.22, 全文 (ファミリーなし)	1－6
ＰＡ	JP 2004-85279 A (株式会社テクノネットワーク四国) 2004.03.18, 全文 (ファミリーなし)	1－6