

(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2004-161702

(P2004-161702A)

(43) 公開日 平成16年6月10日(2004.6.10)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 307/33

F I

C O 7 D 307/32

F

テーマコード (参考)

4 C O 3 7

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2002-330964 (P2002-330964)	(71) 出願人	000242002 北興化学工業株式会社 東京都中央区日本橋本石町4丁目4番20号
(22) 出願日	平成14年11月14日 (2002.11.14)	(71) 出願人	000241278 豊玉香料株式会社 東京都中央区日本橋蛸殻町1丁目14番5号
		(74) 代理人	100081994 弁理士 鈴木 俊一郎
		(74) 代理人	100103218 弁理士 牧村 浩次
		(74) 代理人	100107043 弁理士 高畑 ちより
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 γ -ジャスモラク톤の製造方法

(57) 【要約】

【解決手段】本発明の γ -ジャスモラク톤の製造方法は、3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類と、(Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類とを、銅触媒の存在下に反応させることにより(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類を合成し、次いで、得られた(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類を加水分解、還元した後、さらに酸を加えてラクトン化することを特徴とする。

【効果】本発明の γ -ジャスモラク톤の製造方法によれば、入手容易な原料を用いて、目的とする γ -ジャスモラク톤を高純度かつ高収率で製造することができる。したがって、工業的な製造方法として有用である。

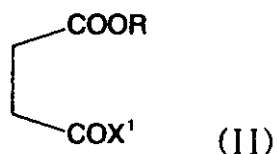
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

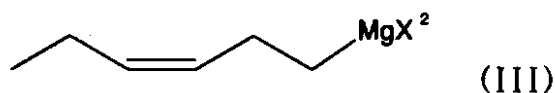
一般式 (I I)

【化 1】



(式中、RはC 1 から C 4 の直鎖状あるいは分岐状の低級アルキル基を表し、X¹ はハロゲン原子を表す) で表される 3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類と、
一般式 (I I I)

【化 2】

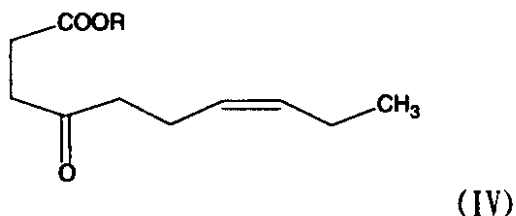


(式中、X² はハロゲン原子を表す) で表される (Z) - 3 - ヘキセニルマグネシウムハライド類とを

銅触媒の存在下に、反応させることにより一般式 (I V)

20

【化 3】

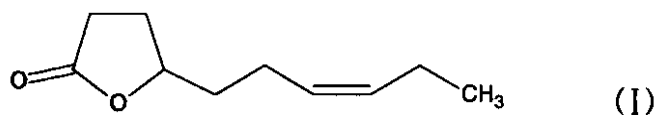


(式中、Rは、一般式 (I I) と同一である) で表される (Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エステル類を合成し、

30

次いで、得られた (Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エステル類を加水分解、還元した後、さらに酸を加えてラクトン化することの特徴とする一般式 (I) で表される γ - ジャスモラクトンの製造方法。

【化 4】



【請求項 2】

上記一般式 (I V) で表される (Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エステル類の加水分解反応および還元反応を同時に行うことを特徴とする請求項 1 に記載の γ - ジャスモラクトンの製造方法。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の技術分野】

本発明は γ - ジャスモラクトンの製造方法に関する。さらに詳しくは、工業的に有用な γ - ジャスモラクトンの製造方法に関する。

【0002】

【発明の技術的背景】

γ - ジャスモラクトンは、ジャスミンの花やペパーミントの微量香気成分として見出され

50

た暖かみの有るピーチ様、モクセイ様の香りを持つ化合物であり、香料として重要な物質である。このような γ -ジャスモラクトンの製造方法は、現在までに数多くの方法が報告されている。

【0003】

以下に、その例を示す。

▲1▼ 3-ホルミルプロピオン酸メチルと(Z)-3-ヘキセニルクロリドとのグリニャール反応により得られる(Z)-4-ヒドロキシ-7-デセン酸メチルを環化して γ -ジャスモラクトンを製造する方法(非特許文献1参照)。

▲2▼ 3-ホルミルプロピオン酸メチルとアクリルアルデヒドジエチルアセタールとのラジカル付加反応により7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチルを得、これより二つのルートで γ -ジャスモラクトンを製造する方法(特許文献1参照)。

10

【0004】

この上記▲2▼の方法は、7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチルを酸で加水分解して6-ホルミル-4-オキソヘキサン酸メチルとした後、ウィティッヒ反応、水素化ホウ素ナトリウムで還元して γ -ジャスモラクトンを製造する方法と、7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチルを水素化ホウ素ナトリウムで還元して7, 7-ジエトキシ-4-ヘプタノリドを得、これに酸処理後ウィティッヒ試薬を反応させて γ -ジャスモラクトンを製造する方法が開示されている。

【0005】

またさらに、 γ -ジャスモラクトンの製造方法としては、以下のものを例示することができる。

20

▲3▼ アクリルアルデヒドジエチルアセタールと(Z)-4-ヘプテナールとのラジカル付加反応を経て、水素化ホウ素ナトリウムによる還元、クロム酸酸化による製造方法(特許文献2参照)。

▲4▼ 3-シアノプロピオンアルデヒドと(Z)-3-ヘキセニルマグネシウムブロミドとのグリニャール反応生成物をアルカリ加水分解した後、酸により環化する製造方法(特許文献3参照)。

▲5▼ 遷移金属塩の存在下、4-オキソ酪酸エステルと(Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライドとのグリニャール反応による製造方法(特許文献4参照)。

▲6▼ フルフラールと(Z)-2-ペンテニルマグネシウムブロミドとのグリニャール反応による製造方法(非特許文献2参照)。

30

▲7▼ 4-(トリメチルシロキシ)ブチロニトリルと(Z)-3-ヘキセニルブロミドとのグリニャール反応で(Z)-1-ヒドロキシ-7-デセン-4-オンを得、これをDMF中ジクロム酸ピリジニウムで酸化した後、水素化ホウ素ナトリウムで還元して γ -ジャスモラクトンを製造する方法(非特許文献3参照)。

▲8▼ コハク酸エステル又はコハク酸無水物と(Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライドとのグリニャール反応生成物を還元し、引き続き、酸により環化する製造方法(特許文献5および非特許文献4参照)。

▲9▼ コハク酸イミド類と(Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライドとのグリニャール反応による生成物を還元、加水分解して、4-ヒドロキシ-7-デセン酸アミド類とした後、さらにラクトン化する製造方法(特許文献6参照)。

40

【0006】

しかしながら、これらの γ -ジャスモラクトンの製造方法は種々の問題があり、いずれの方法も工業的製法として充分とはいえるものではなかった。

すなわち、上記▲1▼～▲5▼に記載の方法は原料にアルデヒド類またはそのアセタール誘導体を使用している。これらの化合物は工業的に入手が難しい。また、アルデヒド類は酸化に弱いなど安定性にも問題がある。これらの理由により工業的製造方法としては充分とはいい難かった。

【0007】

また、上記▲6▼に記載の方法は、(Z)-2-ペンテニルハライド類が工業的に入手が

50

難しく、極めて高価になってしまうため、工業的に有用な合成法とは言い難かった。

また、上記▲3▼および▲7▼に記載の方法は、酸化工程においてクロム酸を使用する必要があり安全性に問題があった。

【0008】

また、上記▲8▼に記載の方法は、グリニャール反応後の生成物の収率が65%であり充分とはいえず、また、原料のコハク酸ジエチルエステルをグリニャール試薬の5～10倍量使用する必要があるなどの問題があった。

また、上記▲9▼に記載の方法は、グリニャール試薬を原料のコハク酸イミドに対し1.5～3倍モル量使用する必要があり、工業的に有用な合成法としては充分とはいい難かった。

10

【0009】

また、上記▲8▼に記載の方法および上記▲9▼に記載の方法では、中間体である(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステルの還元をアルコール溶媒中で行い、得られた(Z)-4-ヒドロキシ-7-デセン酸エステルまたはアミド誘導体をアルカリ加水分解した後、酸により閉環し、γ-ジャスモラク톤を製造している。このように、段階的に反応を行うことは、工程数が増加し、反応操作が煩雑になり、かつγ-ジャスモラク톤を製造するのに長時間を要するなど工業的製法としては問題があった。

【0010】

【特許文献1】

特開平3-151372号公報

20

【特許文献2】

特開昭63-119480号公報

【特許文献3】

特開平2-59563号公報

【特許文献4】

特開平7-188202号公報

【特許文献5】

特開平2-282376号公報

【特許文献6】

特開平6-87844号公報

30

【非特許文献1】

「ヘルベチカ シミカ アクタ (H e l v e t i c a C h i m i c a A c t a)」, (スイス), 1938年, 第21巻, p. 1547

【非特許文献2】

「油化学」, 1980年, 第29巻, p. 196

【非特許文献3】

「ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J o u r n a l o f O r g a n i c C h e m i s t r y)」, (米国), 1980年, 第45巻, p. 237

【非特許文献4】

「油化学」, 1980年, 第29巻, p. 196

40

【0011】

【発明の目的】

本発明は、上記のような従来技術に伴う課題を解決するものであって、工業的に有用なγ-ジャスモラク톤の新規な製造方法を提供することを目的とする。

【0012】

【発明の概要】

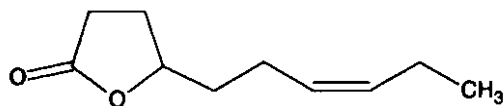
本発明者は、前記目的を達成するため、鋭意研究した。その結果、工業的に入手容易な3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類を出発原料とし、該出発原料と、(Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類とを反応させて(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類を合成し、さらに得られた(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類を加

50

水分解すると共に還元した後、さらにラクトン化して、下記式 (I) で表わされる γ -ジャスモラクトンを得る方法を見出すに至った。

【0013】

【化5】



(I)

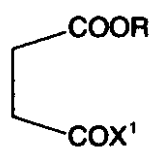
【0014】

10

より詳しくは、本発明の γ -ジャスモラクトンの製造方法は、
一般式 (II)

【0015】

【化6】



(II)

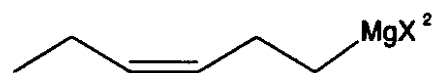
20

【0016】

(式中、RはC1からC4の直鎖状あるいは分岐状の低級アルキル基を表し、X¹はハロゲン原子を表す) で表される3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類と、
一般式 (III)

【0017】

【化7】



(III)

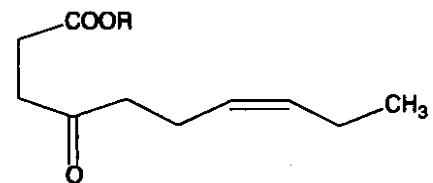
30

【0018】

(式中、X²はハロゲン原子を表す) で表される (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類とを、銅触媒の存在下に反応させることにより一般式 (IV)

【0019】

【化8】



(IV)

40

【0020】

(式中Rは、一般式 (II) と同一である) で表される (Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類を合成し、

次いで、得られた (Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類を加水分解、還元した後、さらに酸を加えてラクトン化することの特徴とする。

また、上記一般式 (IV) で表される (Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類の加水分解反応および還元反応を同時に行うことが好ましい。

【0021】

50

【発明の実施の形態】

以下、本発明の γ -ジャスモラクトンの製造方法について詳細に説明する。

 γ -ジャスモラクトンの製造方法

本発明の γ -ジャスモラクトンの製造方法は、下記反応式に示すように、

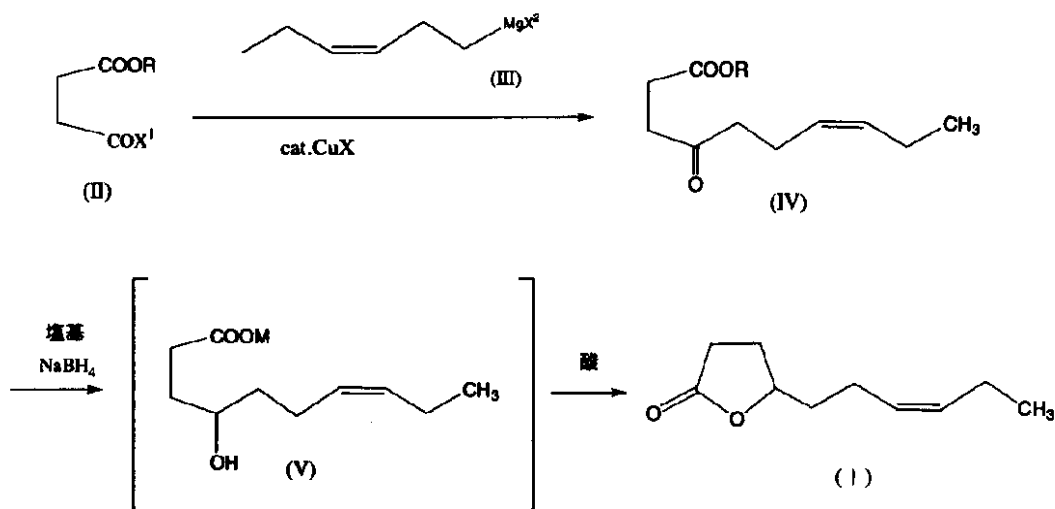
3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) と (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) とのグリニャール反応で (Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類 (I V) を製造する第1工程、

次に、得られた (Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類 (I V) の還元反応と、加水分解反応とを行って (Z)-4-ヒドロキシ-7-デセン酸塩および／または (Z)-4-ヒドロキシ-7-デセン酸と推定される中間体化合物 (V) を製造する第2工程、
さらに、該 (V) 化合物をラクトン化して γ -ジャスモラクトン (I) を製造する第3工程からなる。

10

【0022】

【化9】



20

【0023】

以下、上記反応工程（第1工程～第3工程）に従って、本発明の γ -ジャスモラクトンの製造方法を詳細に述べる。

30

〔第1工程〕

第1工程では、有機溶媒中で、銅触媒の存在下、3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) と (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) とによるグリニャール反応が行われる。

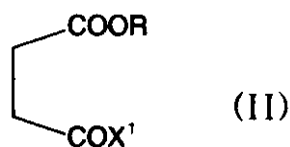
【0024】

まず、これら各成分について説明する。

本発明の γ -ジャスモラクトンの製造原料である一般式 (I I)

【0025】

【化10】



【0026】

（式中、RはC1からC4の直鎖状あるいは分岐状の低級アルキル基を表し、X¹はハロゲン原子を表す）で表わされる3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) としては、具体的には、メチルスクシニルクロライド、エチルスクシニルクロライド、n-

50

プロピルスクシニルクロライド等が挙げられる。本発明において 3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) は、これらから選ばれる 1 種または 2 種以上組み合わせて用いることができる。

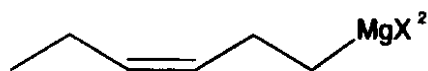
【0027】

この 3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) としては、エチルスクシニルクロライドを用いることが好ましい。このエチルスクシニルクロライドは、工業的に入手が容易であり、また、無水コハク酸あるいはコハク酸エステル類から公知の方法により容易に合成することができる。

また、グリニャール試薬として用いられる一般式 (I I I)

【0028】

【化 1 1】



(III)

10

【0029】

(式中、 X^2 は Cl, Br, I などのハロゲン原子を表す) で表される (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) は、以下のようにして合成される。

例えば、(Z)-3-ヘキセン-1-オール (青葉アルコール) から公知の方法により (Z)-3-ヘキセニルハライド類を合成し、さらに、この (Z)-3-ヘキセニルハライド類を有機溶媒中で金属マグネシウムと処理することにより容易に調製される。ハライドとしては、塩化物、臭化物、沃化物が使用できるが、特に塩化物、臭化物が望ましい。

20

【0030】

グリニャール反応の際に用いられる有機溶媒としては、ジエチルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、メチルターシャリーブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどの鎖状エーテル類；テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどの環状エーテル類；ベンゼン、トルエン、ノルマルヘキサン、ノルマルヘプタンなどの炭化水素類；等が挙げられる。本発明においては、これらの有機溶媒を 1 種または 2 種以上組み合わせて用いることができる。好ましくは、ジエチルエーテル、ジノルマルブチルエーテル、あるいはテトラヒドロフランを単独で用いるか、または、これらとベンゼン、トルエンなどを混合して用いることが好ましい。

30

【0031】

本反応に使用される銅触媒としては、塩化第一銅、臭化第一銅、沃化第一銅などが挙げられる。

このグリニャール反応における原料の添加順序は、特に限定されず、例えば、3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) または (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) のいずれか一方に対し、もう一方の化合物を添加して反応させることができる。また、その添加方法は特に限定されず、間欠的に滴下しても、連続的に滴下しても良い。本発明においては、3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) と有機溶媒との混合溶液中に、銅触媒を添加し、次いで、攪拌下に (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) (以下、グリニャール試薬ともいう。) を滴下する方法が反応の選択性の面から望ましい。

40

【0032】

このとき、原料である 3-カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) を (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) に対し、通常 0.7 倍モル以上であれば特に制限されないが、経済性の面からは 0.9~1.1 倍モルとなる量で使用方法が望ましい。

また、グリニャール反応の際に用いられる有機溶媒の使用量は、特別な制約はないが、通常 (Z)-3-ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) に対し 2~50 倍モル量程度である。さらに、銅触媒の添加量は、使用する 3-カルボアルコキシプロピオン酸ハ

50

イド類 (I I) に対し、0.0001～1 倍モル、好ましくは 0.001～0.1 倍モル量であることが望ましい。

【0033】

グリニャール試薬を滴下する時間は、10 分～10 時間、好ましくは 30 分～5 時間の範囲が望ましい。また、(Z)－3－ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) の滴下中の反応溶液の温度は、－100℃～100℃の温度範囲に設定されればよいが、反応温度が低いほど反応の選択性がよいため、好ましくは－70～30℃の温度範囲に設定されることが望ましい。

【0034】

グリニャール試薬である (Z)－3－ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) の滴下 10
下が終了した後、さらに、攪拌を継続し、3－カルボアルコキシプロピオン酸ハライド類 (I I) と (Z)－3－ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) との反応を進行させる。

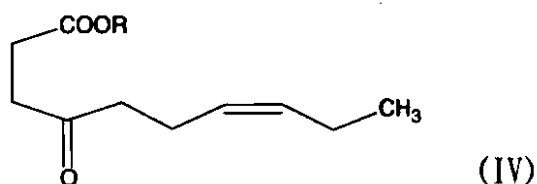
この (Z)－3－ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) の滴下終了後、通常 10 分間～20 時間、好ましくは 30 分～5 時間の範囲で攪拌を継続し、反応を進行させることが望ましい。また、この際の温度は、(Z)－3－ヘキセニルマグネシウムハライド類 (I I I) 滴下中の反応溶液の設定温度と同じ温度であればよい。

【0035】

グリニャール反応終了後、得られた反応溶液に、水、希塩酸、希硫酸などを添加し、さら 20
に、ベンゼン、トルエン、ノルマルヘキサン、ノルマルヘプタンなどの炭化水素溶媒を添加して分液処理を行う。分液処理後、得られた有機層を、必要に応じて水、希塩酸、希硫酸、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、食塩水などで洗浄する。有機層を洗浄した後、さらに必要により蒸留精製を行うことにより、一般式 (I V)

【0036】

【化 1 2】



30

【0037】

(式中 R は、一般式 (I I) と同一である) で表される (Z)－4－オキソ－7－デセン酸エステル類 (I V) を高収率、高純度で得ることができる。

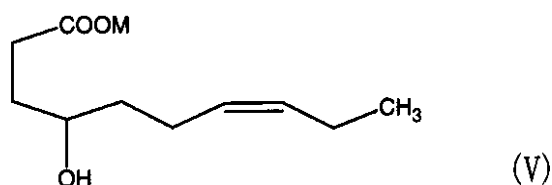
このような (Z)－4－オキソ－7－デセン酸エステル類 (I V) としては、(Z)－4－オキソ－7－デセン酸メチルエステル、(Z)－4－オキソ－7－デセン酸エチルエステル、(Z)－4－オキソ－7－デセン酸プロピルエステル、(Z)－4－オキソ－7－デセン酸ブチルエステルなどが挙げられる。

〔第 2 工程〕

次に、上述の第 1 工程で得られた (Z)－4－オキソ－7－デセン酸エステル類 (I V) 40
を加水分解し、さらに還元する。この反応により一般式 (V)

【0038】

【化 1 3】



【0039】

50

(式中、Mは、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属陽イオン、バリウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属陽イオン、または水素を表す)で表される(Z)-4-ヒドロキシー-7-デセン酸塩および/または(Z)-4-ヒドロキシー-7-デセン酸が中間体化合物として合成されると推定される。

この(IV)化合物の加水分解反応と還元反応とを行い、一般式(V)と推定される中間体化合物が得られるのであれば、(IV)化合物の加水分解反応と還元反応とを同時に行ってもよく、また別々に行っても良い。本発明においては、(IV)化合物の加水分解反応および還元反応を同時に行うことが好ましい。このように(IV)化合物の加水分解反応および還元反応を同時に行うことにより、 γ -ジャスモラク톤の合成工程が簡便になり、また γ -ジャスモラク톤を高純度かつ高収率で製造することができる。

10

【0040】

上記(IV)化合物のエステル基(1位の位置)の加水分解に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。本発明においては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを用いることが好ましい。これらの塩基は、(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類(IV)に対し、0.5倍モル以上が必要であり、通常1~5倍モル、好ましくは1~3倍モルの範囲で用いることが望ましい。

【0041】

一方、(IV)化合物のケトン基(4位の位置)の還元反応に用いられる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。本発明においては、水素化ホウ素ナトリウムを用いることが好ましい。水素化ホウ素ナトリウムは、粉末状の無水物であっても、水素化ホウ素ナトリウム溶液であってもよい。これらの還元剤は、(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類(IV)に対し、0.2~2倍モル、好ましくは0.2~1倍モルの範囲で用いることが望ましい。

20

【0042】

また、(IV)化合物の加水分解反応および還元反応に用いられる溶媒としては水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、*t*-ブタノールなどのアルコール類およびこれらの混合溶媒が使用できるが、特に水、または水とアルコール類との混合溶媒が好ましい。

本発明の好ましい態様において、(IV)化合物の加水分解反応および還元反応を同時に行うには、例えば、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムで塩基性とされた水素化ホウ素ナトリウム溶液中に、(Z)-4-オキソ-7-デセン酸エステル類(IV)を滴下する。

30

【0043】

この(IV)化合物を滴下する時間は、1分~10時間、好ましくは30分~5時間の範囲が望ましい。滴下中の反応溶液の温度は、0~100℃、好ましくは10~60℃が望ましい。さらに、滴下終了後、反応溶液を30~100℃、好ましくは30~80℃まで加熱し、その温度で、30分~5時間、好ましくは30分~2時間さらに反応させることが望ましい。

【0044】

反応終了後、得られた反応液をそのまま第3工程に用いることもできるが、反応液を減圧濃縮した後、ベンゼン、トルエン、ノルマルヘキサン、ノルマルヘプタンなどの炭化水素系溶媒で洗浄し、反応液中の不純物を除くことが好ましい。この洗浄溶媒の量は特に制約はないが、反応液の容量に対し1/10から1/5程度となる量が望ましい。洗浄回数も特に制約はないが1~2回程度が好ましい。

40

[第3工程]

次に、上述の第2工程で得られた(Z)-4-ヒドロキシー-7-デセン酸塩および/または(Z)-4-ヒドロキシー-7-デセン酸と推定される中間体化合物(V)をラクトン化して、一般式(I)

【0045】

50

【化 1 4】



【0 0 4 6】

で表される γ -ジャスモラクトン (I) を合成する。

具体的には、上記の第 2 工程で得た (V) 化合物を含有する反応液に、硫酸または塩酸などの酸を添加して酸性とすることにより、(V) 化合物のラクトン化反応を行う。このラクトン化反応の際、反応液の pH が 4 以下、好ましくは 1 以下となるように調整されることが望ましい。

【0 0 4 7】

また、加える酸の量は、上記 pH となればよく、通常、反応液の酸濃度が 1 ~ 30 % となる量で用いられるが、好ましくは 5 ~ 20 % となる範囲が望ましい。この酸を滴下する時間は、1 分 ~ 5 時間、好ましくは 10 分 ~ 1 時間の範囲が望ましい。

滴下終了後、反応溶液を 30 ~ 100 °C、好ましくは 50 ~ 100 °C まで加熱し、その温度で、30 分 ~ 5 時間、好ましくは 30 分 ~ 2 時間攪拌を継続し反応を進行させることが望ましい。

【0 0 4 8】

反応終了後は、常法に従って有機溶媒で抽出し洗浄、乾燥、濃縮を行った後、蒸留精製することにより、目的とする γ -ジャスモラクトン (I) を得ることができる。

【0 0 4 9】

【実施例】

以下、実施例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0 0 5 0】

【実施例 1】

(Z) - 4 - オキソー 7 - デセン 酸 エチルの 合成

2 L 容量の 4 頸フラスコにトルエン 170 ml、テトラヒドロフラン 500 ml およびエチルスクシニルクロライド 193 g (1.17 mol) を入れ、さらに塩化第一銅 0.6 g を加えて混合液を調製し、次いでフラスコ内を窒素置換した。この混合溶液を攪拌しながら氷冷下 5 °C とし、この混合溶液に、(Z) - 3 - ヘキセニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液 615 g (1.23 mol) を 4 時間かけて滴下した。この滴下の間、反応温度を 5 ~ 8 °C に保った。全量滴下後、更に冷却下 5 ~ 6 °C の温度で 2 時間攪拌した後、温度 25 °C で一夜放置して反応を終了させた。

【0 0 5 1】

反応終了後、反応液中に水 500 ml および 10 % 硫酸 25 ml を滴下し、さらにトルエン 350 ml を加えて分液した。水層をさらにトルエン 350 ml で抽出した後、有機層同士を合わせ、さらにこの有機層を飽和食塩水、5 % 炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下、溶媒を留去させると淡黄色油状物 260 g が得られた。蒸留により精製し、無色の油状物を得た。この無色の油状物は、以下の分析より、(Z) - 4 - オキソー 7 - デセン 酸 エチル エステル と同定された。また、収量 180 g、収率 72.5 % であった。

沸点 108 - 110 °C / 1.5 mmHg、

NMR スペクトル：¹H-NMR (270 MHz、CDCl₃) δ ppm

0.90 (t、3H)、1.19 (t、3H)、1.97 ~ 2.68 (m、10H)、

4.03 ~ 4.11 (m、2H)、5.20 ~ 5.36 (m、2H)

 γ -ジャスモラクトンの 合成

2 L 容量の 4 頸フラスコ中に、水酸化ナトリウム 13 g (0.32 mol) を水 350 ml

1 に溶解した。次に、氷冷下 20℃にて、水素化ホウ素ナトリウムを 12 重量%含む 40%水酸化ナトリウム水溶液 88 g (水素化ホウ素ナトリウム 0.28 mol、水酸化ナトリウム 0.8 mol) を加えて溶解した。この中へ、上述のようにして得られた (Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エチルエステル 180 g (0.85 mol) を 2 時間かけて滴下した。この間、反応温度は 20 ~ 30℃に保った。

【0052】

全量滴下後、加熱を開始して反応溶液を 70℃とし、70℃で 2 時間反応させた。反応終了後、40℃まで冷却し、分液ロートにて反応液をトルエン 80 ml で 2 回洗浄した。この反応により、(Z) - 4 - ヒドロキシ - 7 - デセン酸塩と推定される中間体化合物を含む反応液が得られた。

10

反応溶液を洗浄後、2 L 容量の 4 頸フラスコ中に反応液を移し、45%硫酸 300 g を 30 分間かけて滴下し、反応液の pH を 1 以下とした。滴下終了後、直ちに加熱して 70℃とし、70℃で 2 時間反応させた。

【0053】

反応終了後、この反応液をトルエン 250 ml で 2 回抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水、5%炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色の油状物 160 g が得られた。

蒸留にて精製し、無色の油状物を得た。この無色の油状物は、以下の分析より、γ - ジャスモラクトンと同定された。また、収量 113 g、収率 79.0% ((Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エチルエステルからの収率) であった。

20

沸点 125 - 126℃ / 5 mmHg

NMR スペクトル: $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ ppm

1.58 (t, 3H)、2.24 ~ 3.25 (m, 10H)、

5.07 ~ 5.16 (m, 1H)、5.88 ~ 6.09 (m, 2H)。

【0054】

【実施例 2】

γ - ジャスモラクトンの合成

2 L 容量の 4 頸フラスコにトルエン 120 ml、テトラヒドロフラン 360 ml およびエチルスクシニルクロライド 168 g (1.02 mol) をとり、塩化第一銅 0.5 g を加えて混合液を調製し、次いでフラスコ内を窒素置換した。この混合溶液を攪拌しながら氷冷下 4℃とし、この混合溶液に、(Z) - 3 - ヘキセニルマグネシウムクロライドのテトラヒドロフラン溶液 535 g (1.07 mol) を 5 時間かけて滴下した。この滴下の間、反応温度を 5 ~ 8℃に保った。全量滴下後、更に冷却下 5 ~ 6℃の温度で 2 時間攪拌した後、温度 25℃で一夜放置して反応を終了させた。

30

【0055】

反応終了後、反応液中に水 400 ml および 10%硫酸 20 ml を滴下し、さらにトルエン 300 ml を加えて分液した。水層をさらにトルエン 300 ml で抽出した後、有機層同士を合わせ、さらにこの有機層を飽和食塩水、5%炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧下、溶媒を留去させると淡黄色油状物 225 g が得られた。この淡黄色油状物中には、(Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エチルエステルが生成していた。

40

【0056】

このようにして得られた淡黄色油状物中の (Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エチルエステルの純度はガスクロマトグラフィー分析 (面積百分率法) により 75%であった (収率 77%)。これを単離精製することなく次の反応に用いた。

2 L 容量の 4 頸フラスコ中に、水酸化ナトリウム 10.5 g (0.26 mol) を水 280 ml に溶解した。次に、氷冷下 20℃にて、水素化ホウ素ナトリウムを 12 重量%含む 40%水酸化ナトリウム水溶液 71 g (水素化ホウ素ナトリウム 0.23 mol、水酸化ナトリウム 0.62 mol) を加えて溶解した。この中へ、淡黄色油状物 167 g ((Z) - 4 - オキソ - 7 - デセン酸エチルエステル 125 g (0.59 mol)) を 2 時間か

50

けて滴下した。この間、反応温度は30℃以下に保った。

【0057】

全量滴下後、加熱を開始して反応溶液を80℃とし、80℃にて2時間反応させた。反応終了後、40℃まで冷却し、分液ロートにて反応液をトルエン80mlで2回洗浄した。得られた反応溶液中には、中間体化合物である(Z)-4-ヒドロキシ-7-デセン酸塩が生成していると推定された。

反応溶液を洗浄後、2L容量の4頸フラスコ中に反応液を移し、45%硫酸300gを20分間かけて滴下し、反応液のpHを1以下とした。滴下終了後、直ちに加熱して70℃とし、70℃にて2時間反応させた。

【0058】

反応終了後、この反応液を静置すると、有機層が分離した。有機層を分離後、水層をトルエン150mlで1回抽出し、有機層同士を合わせて、飽和食塩水、5%炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した。無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色の油状物150gが得られた。蒸留にて精製すると、無色の油状物として得られた。この無色の油状物は、以下の分析より、γ-ジャスモラクトンと同定された。また、収量75g、収率76.0%((Z)-4-オキソ-7-デセン酸エチルエステルからの収率)であった。

沸点125-126℃/5mmHg

NMRスペクトル：¹H-NMR(270MHz、CDCl₃) δ ppm

1.58(t、3H)、2.24~3.25(m、10H)、
5.07~5.16(m、1H)、5.88~6.09(m、2H)。

【0059】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、入手容易な原料を用いて、目的とするγ-ジャスモラクトンを高純度かつ高収率で製造することができる。したがって、工業的な製造方法として有用である。

10

20

フロントページの続き

(74)代理人 100110917

弁理士 鈴木 亨

(72)発明者 保 原 智

神奈川県厚木市妻田南一丁目2番41-411号

(72)発明者 府 川 秀 道

神奈川県南足柄市沼田6番地 豊玉香料株式会社リサーチセンター内

Fターム(参考) 4C037 EA01 EA06