

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4002114号
(P4002114)

(45) 発行日 平成19年10月31日(2007.10.31)

(24) 登録日 平成19年8月24日(2007.8.24)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 29/40 (2006.01)

C O 7 C 29/40

C O 7 C 33/03 (2006.01)

C O 7 C 33/03

請求項の数 1 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2002-40371 (P2002-40371)
 (22) 出願日 平成14年2月18日(2002.2.18)
 (65) 公開番号 特開2003-238463 (P2003-238463A)
 (43) 公開日 平成15年8月27日(2003.8.27)
 審査請求日 平成16年3月24日(2004.3.24)

(73) 特許権者 000001085
 株式会社クラレ
 岡山県倉敷市酒津1621番地
 (72) 発明者 谷本 寿英
 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号
 株式会社クラレ内
 (72) 発明者 森 俊樹
 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号
 株式会社クラレ内
 (72) 発明者 井上 孝洋
 新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2番28号
 株式会社クラレ内

審査官 井上 千弥子

最終頁に続く

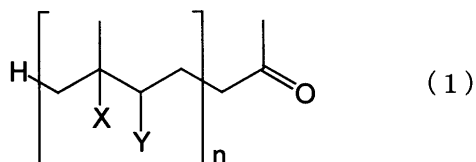
(54) 【発明の名称】 アリルアルコール類の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

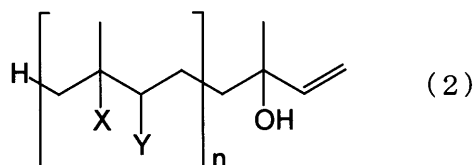
(i) 一般式(1)

【化1】



(式中、XおよびYはそれぞれ水素原子を表すか、または一緒になって炭素-炭素結合を表し、nは1以上の整数を表す。)で示されるケトン化合物にビニルグリニャール試薬を作用させて反応混合液を得、(ii)該反応混合液に、イソシアネート化合物、酸ハロゲン化合物および酸無水物からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物を作用させた後、(iii)一般式(2)

【化 2】



(式中、X、Yおよびnは前記定義のとおりである。)で示されるアリルアルコール類を単離することを特徴とする上記一般式(2)で示されるアリルアルコール類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

10

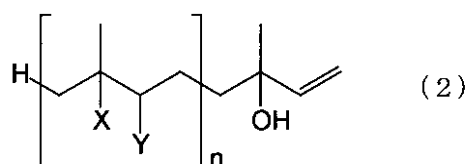
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、一般式(2)

【0002】

【化 3】



20

【0003】

(式中、XおよびYはそれぞれ水素原子を表すか、または一緒になって炭素-炭素結合を表し、nは1以上の整数を表す。)で示されるアリルアルコール類[以下、これをアリルアルコール類(2)と称する]を高い純度で製造する方法に関する。本発明により得られるアリルアルコール類(2)、例えばグラニルリナロール(XおよびYが一緒になって炭素-炭素結合であり、n=3である化合物)はビタミンK₂などの合成原料として有用であり、イソフィトール(XおよびYがそれぞれ水素原子であり、n=3である化合物)はビタミンEなどの合成原料として有用である。

30

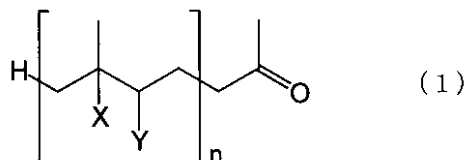
【0004】

【従来の技術】

従来、アリルアルコール類(2)の製造方法としては、一般式(1)

【0005】

【化 4】



40

【0006】

(式中、XおよびYはそれぞれ水素原子を表すか、または一緒になって炭素-炭素結合を表し、nは1以上の整数を表す。)

で示されるケトン化合物[以下、これをケトン化合物(1)と称する]を、ビニルグリニャール試薬と反応させる方法が知られている[香料化学総覧[II]、廣川書店、614頁(1980年)参照]。

50

【 0 0 0 7 】

【 発明が解決しようとする課題 】

上記の方法においては、目的物であるアリルアルコール類(2)と沸点に近いなど物性差が小さい副生物が生成するため、純度の高いアリルアルコール類(2)を効率よく得ることは困難という問題点を有していた。

【 0 0 0 8 】

しかして、本発明の目的は、特に医薬原料分野などの用途で求められる純度の高いアリルアルコール類(2)を収率よく工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

【 課題を解決するための手段 】

本発明によれば、上記の目的は、(i)ケトン化合物(1)にビニルグリニャール試薬を作用させて反応混合液を得、(ii)該反応混合液に、イソシアネート化合物、酸ハロゲン化合物および酸無水物からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物を作用させた後、(iii)アリルアルコール類(2)を単離することを特徴とするアリルアルコール類(2)の製造方法、を提供することにより達成される。

【 0 0 1 0 】

【 発明の実施の形態 】

上記一般式中、nは1以上の整数であり、1以上10以下の整数であるのが好ましい。

【 0 0 1 1 】

まず、ケトン化合物(1)にビニルグリニャール試薬を作用させ、アリルアルコール類(2)を含む反応混合液を得る工程[以下、これを工程(i)と略記することがある]について説明する。

【 0 0 1 2 】

ビニルグリニャール試薬としては、ビニルマグネシウムクロリド、ビニルマグネシウムブロミド、ビニルマグネシウムヨードなどのビニルマグネシウムハライドを、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテルなどのエーテルに溶解した溶液[以下、これをビニルグリニャール試薬の溶液と略記することがある]が挙げられる。ビニルグリニャール試薬の使用量に厳密な意味での制限はないが、通常、ケトン化合物(1)1モルに対して0.5~10モルの範囲であるのが好ましく、1~3モルの範囲であるのがより好ましい。

【 0 0 1 3 】

工程(i)の反応は、溶媒の存在下または不存在下で行うことができる。使用できる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ヘキサン、ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、イソプロピルエーテルなどのエーテルなどが挙げられる。溶媒を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、通常、ケトン化合物(1)に対して20質量倍以下であるのが好ましい。

【 0 0 1 4 】

工程(i)の反応温度は、-30~100の範囲であるのが好ましく、-10~50の範囲であるのがより好ましい。

【 0 0 1 5 】

工程(i)の反応方法としては、例えばケトン化合物(1)を必要に応じて溶媒に溶解させた溶液を所定温度とし、この溶液にビニルグリニャール試薬の溶液を断続的または連続的に添加する方法；ケトン化合物(1)またはケトン化合物(1)を溶媒に溶解させた溶液を、所定温度を保ちながら、ビニルグリニャール試薬の溶液に断続的または連続的に添加する方法；ケトン化合物(1)を必要に応じて溶媒に溶解させた溶液とビニルグリニャール試薬の溶液を、所定の温度を保ちながら、同時に反応器に添加する方法などが挙げられ、特に制限はない。

【 0 0 1 6 】

工程(i)により得られた反応混合液は、そのまま次工程に付すことも可能であるが、該反応混合液に、水、塩酸水溶液、硫酸水溶液、酢酸水溶液、塩化アンモニウム水溶液など

10

20

30

40

50

を添加し、次いでトルエン、酢酸エチル、ジクロロメタンなどで抽出操作を行なった後、得られた有機層を次工程に付すことも可能である。

【0017】

次いで、工程(i)で得られた反応混合液に、イソシアネート化合物、酸ハロゲン化物および酸無水物からなる群より選ばれる少なくとも1つの化合物を作用させる工程〔以下、これを工程(ii)と略記することがある〕について説明する。

【0018】

イソシアネート化合物としては、例えばトリメチレンジイソシアネート、テトラメチレンジイソシアネート、ペンタメチレンジイソシアネート、ヘキサメチレンジイソシアネート、オクタメチレンジイソシアネート、1,5-ジイソシアナト-2-メチルペンタン、1,3-ビス(イソシアナトメチル)シクロヘキサン、イソホロンジイソシアネート、1,3-ビス(イソシアナトメチル)ベンゼン、3-イソプロペニル-, -ジメチルベンジルイソシアネート、トルエン-2,4-ジイソシアネート、4,4'-ジフェニルメタンジイソシアネート、フェニルイソシアネート、1-ナフチルイソシアネート、2-ナフチルイソシアネートなどが挙げられる。これらの化合物は単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。これらの中でも、操作性などの観点から、炭素数6以上のイソシアネート化合物を用いるのが好ましく、ヘキサメチレンジイソシアネート、1,3-ビス(イソシアナトメチル)シクロヘキサン、イソホロンジイソシアネート、フェニルイソシアネート、ポリメチレンポリフェニルポリイソシアネートなどを用いるのが特に好ましい。

【0019】

酸ハロゲン化物としては、例えばフタル酸クロリド、テレフタル酸ジクロリド、安息香酸クロリド、2,4-ジクロロベンゾイルクロリド、パラニトロベンゾイルクロリド、アジピン酸クロリド、酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、カプリル酸クロリド、パルミチン酸クロリド、ステアリン酸クロリドなどが挙げられる。これらの化合物は単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。これらの中でも、操作性などの観点から、炭素数4以上の酸ハロゲン化物を用いるのが好ましく、アジピン酸クロリド、フタル酸クロリドやパルミチン酸クロリドなどを用いるのが特に好ましい。

【0020】

酸無水物としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水フタル酸、無水コハク酸、無水マレイン酸、無水ピロメリット酸、無水シトラコン酸、無水トリメリット酸、無水安息香酸、アジピン酸無水物などが挙げられる。これらの化合物は単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。これらの中でも、反応の選択性、操作性などの観点から、炭素数4以上の酸無水物を用いるのが好ましく、無水フタル酸、無水コハク酸、無水ピロメリット酸などを用いるのが特に好ましい。

【0021】

イソシアネート化合物、酸ハロゲン化物および/または酸無水物の使用量は特に制限されないが、通常、ケトン化合物(1)1モルに対して0.001~1モルの範囲であるのが好ましく、経済性、操作性などの観点から、0.01~0.1モルの範囲であるのがより好ましい。

【0022】

工程(ii)においては、系中にピリジン、トリエチルアミン、N-メチルピペラジンなどのアミン類；ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムt-ブトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属アルコキシドなどをさらに添加してもよい。これら化合物を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、通常、ケトン化合物(1)1モルに対して0.001~10モルの範囲であるのが好ましく、0.05~0.5モルの範囲であるのがより好ましい。

【0023】

工程(ii)は溶媒の存在下または不存在下で行うことができる。使用できる溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素；ペンタン、ヘキサン、

10

20

30

40

50

ヘプタンなどの脂肪族炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ - n - ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジグライム、ジオキサンなどのエーテル；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン、トリフルオロメチルベンゼンなどのハロゲン化炭化水素などが挙げられる。これらの溶媒は単独で使用しても、2種類以上を混合して使用してもよい。溶媒を使用する場合、その使用量は特に制限されないが、ケトン化合物(1)に対して0.1～100質量倍の範囲であるのが好ましい。

【0024】

工程(ii)の温度は、-20～200の範囲であるのが好ましく、アリルアルコール類(2)の安定性、反応性などの観点から、0～130の範囲であるのがより好ましい。

10

【0025】

工程(ii)は、例えば工程(i)で得られた反応混合液に必要な応じて溶媒を加えた後、イソシアネート化合物、酸ハロゲン化物および/または酸無水物を添加し、必要な応じてさらにアミン類、金属アルコキッドを添加した後、所定温度で攪拌するか、または工程(i)で得られた反応混合液に必要な応じて溶媒を加えた後、水、塩酸水溶液、硫酸水溶液、酢酸水溶液、塩化アンモニウム水溶液などを添加し、次いでトルエン、酢酸エチル、ジクロロメタンなどで抽出操作を行った後、得られる有機層に、イソシアネート化合物、酸ハロゲン化物および/または酸無水物を添加し、必要な応じてさらにアミン類、金属アルコキッドを添加した後、所定温度で攪拌することなどにより行うことができる。

20

【0026】

工程(ii)の終了後、得られた混合液をそのまま次に述べるアリルアルコール類(2)の単離工程に付してもよいが、水；メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコールなどを添加した後、得られた混合物を次に述べるアリルアルコール類(2)の単離工程に付すこともできる。さらに、該混合物に水を添加して分液抽出した後、得られた有機層を精製工程に付すこともできる。なお、工程(i)で得られた反応混合液をそのまま工程(ii)に付した場合には、工程(ii)の反応終了後、得られた混合液に、水、塩酸水溶液、硫酸水溶液、酢酸水溶液、塩化アンモニウム水溶液などを添加し、次いでトルエン、酢酸エチル、ジクロロメタンなどで抽出操作を行なった後、得られた有機層を次工程に付す。

30

【0027】

最後に、アリルアルコール類(2)を単離する工程について説明する。

【0028】

工程(ii)により得られるアリルアルコール類(2)を含む混合液からのアリルアルコール類(2)の単離・精製は、有機化合物の単離・精製において通常用いられている方法と同様にして行われる。例えば、工程(ii)により得られた反応混合物を必要な応じて濃縮し、残留物をさらに蒸留、カラムクロマトグラフィーなどの手段により精製する。

【0029】

【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

40

【0030】

実施例1

(a) 攪拌機を備え、窒素置換した内容積5000mlの反応容器に、ビニルクロリドと金属マグネシウムから調製したビニルマグネシウムクロリド2948g(16.0質量%テトラヒドロフラン溶液、5.43mol)を入れ、次いでファルネシルアセトン1092g(4.16mol)を22で滴下し、さらに同温度で2時間反応した。得られた反応混合物を水1000g中に徐々に添加し、次いで11.7質量%塩酸水溶液3374gを徐々に加えた後、トルエン2500gを加えて有機層と水層を分液し、得られた有機層を3%炭酸ナトリウム水溶液2000gで洗浄した後、溶媒を留去し、残留物として粗

50

ゲラニルリナロール 1410 g を得た。

該残留物をガスクロマトグラフィー（カラム：J & W キャピラリーカラム DB - WAX 30 m × 0.25 mm、膜厚：0.25 μm、キャリアーガス：ヘリウム、インジェクション温度：220、ディテクション温度：230、カラム温度：200 ~ 230、1 / 分で昇温、検出器：FID）により分析したところ、ゲラニルリナロールが 81.4 質量%（1148 g）含有されており、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オールが 0.82 質量%（11.6 g）含有されていた。

【0031】

(b) 上記(a)で得られた粗ゲラニルリナロール 140 g（ゲラニルリナロール 114 g、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 1.15 g 含有）に、ヘキサメチレンジイソシアネート 7.47 g（98.0 質量%、43.5 mmol）およびピリジン 3.44 g（43.5 mmol）を加えて、90 で 10 時間攪拌した。得られた溶液にメタノール 50 g を加えて 5 時間還流した後、混合物から低沸成分を留去した。残渣を減圧脱気処理後、薄膜蒸留装置で蒸留（温度：140、113.3 Pa）したところ、初留分として 5 g（ゲラニルリナロール 99.0 質量%、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 0.01 質量% 含有）、本留分として 95.2 g（ゲラニルリナロール 99.5 質量%、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 0.01 質量% 含有）を得た（実施例 1 と同様のガスクロマトグラフィー分析条件で分析）。

10

【0032】

20

実施例 2

実施例 1 (a) の記載の方法により得られた粗ゲラニルリナロール 145 g（ゲラニルリナロール 118 g、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 1.19 g 含有）に、アジピン酸クロリド 8.24 g（45.0 mmol）およびピリジン 24.1 g（0.304 mol）を加えて、23 で 30 時間攪拌した。得られた溶液に、飽和炭酸ナトリウム水溶液 50 g とヘキサン 100 g を加えて有機層と水層を分液した。得られた有機層から低沸成分を留去し、得られた残渣を減圧脱気処理後、薄膜蒸留装置により蒸留（温度：140、113.3 Pa）することにより、初留分として 7 g（ゲラニルリナロール 99.2 質量% 含有、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オールは検出されず）、本留分として 99.2 g（ゲラニルリナロール 99.8 質量% 含有、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オールは検出されず）を得た（実施例 1 と同様のガスクロマトグラフィー分析条件で分析）。

30

【0033】

実施例 3

実施例 1 (a) の記載の方法により得られた粗ゲラニルリナロール 140 g（ゲラニルリナロール 114 g、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 1.15 g 含有）に、無水フタル酸 2.6 g（17.4 mmol）およびトリエチルアミン 8.8 g（87.0 mmol）を加えて、85 で 10 時間攪拌した。得られた溶液に、10% 炭酸ナトリウム水溶液 100 g とトルエン 100 g を加えて有機層と水層を分液した。得られた有機層から低沸成分を留去し、得られた残渣を減圧脱気処理後、薄膜蒸留装置により蒸留（温度：140、113.3 Pa）することにより、初留分として 5 g（ゲラニルリナロール 99.5 質量% 含有、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オールは検出されず）、本留分として 101.3 g（ゲラニルリナロール 99.6 質量% 含有、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オールは検出されず）を得た（実施例 1 と同様のガスクロマトグラフィー分析条件で分析）。

40

【0034】

参考例 1 粗ゲラニルリナロールをそのまま蒸留した例

実施例 1 で得られた粗ゲラニルリナロール 141 g（ゲラニルリナロール 114.8 g、

50

6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 1.16 g 含有) を減圧脱気処理した後、薄膜蒸留装置で蒸留 (温度: 140、13.3 Pa) したところ、初留分として 30 g (ゲラニルリナロール 98.3 質量%、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 0.8 質量%)、本留分として 70.2 g (ゲラニルリナロール 98.5 質量%、6, 10, 14 - トリメチルペンタデカ - 5, 9, 13 - トリエン - 2 - オール 0.8 質量%) が得られた (実施例 1 と同様のガスクロマトグラフィー分析条件で分析)。

【0035】

【発明の効果】

本発明によれば、純度の高いアリルアルコール類 (2) を収率よく工業的に有利に製造することができる。 10

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開昭54-014905(JP,A)
特開平02-004726(JP,A)
特公昭42-013630(JP,B1)
特開平09-157257(JP,A)
特開2000-247917(JP,A)
特開平07-145091(JP,A)
特開昭58-096032(JP,A)
特開2002-167364(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 29/40

C07C 33/03