

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4951190号
(P4951190)

(45) 発行日 平成24年6月13日 (2012. 6. 13)

(24) 登録日 平成24年3月16日 (2012. 3. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 29/04 (2006. 01)

C O 7 C 29/04

C O 7 C 29/132 (2006. 01)

C O 7 C 29/132

C O 7 C 35/08 (2006. 01)

C O 7 C 35/08

C O 7 C 41/18 (2006. 01)

C O 7 C 41/18

C O 7 C 41/20 (2006. 01)

C O 7 C 41/20

請求項の数 15 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-519402 (P2002-519402)
 (86) (22) 出願日 平成13年8月10日 (2001. 8. 10)
 (65) 公表番号 特表2004-506034 (P2004-506034A)
 (43) 公表日 平成16年2月26日 (2004. 2. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2001/003619
 (87) 国際公開番号 W02002/014255
 (87) 国際公開日 平成14年2月21日 (2002. 2. 21)
 審査請求日 平成20年8月11日 (2008. 8. 11)
 (31) 優先権主張番号 00306953. 1
 (32) 優先日 平成12年8月14日 (2000. 8. 14)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 391020296
 ジボダン・ネーデルランド・サービシーズ
 ・ビー・ブイ
 オランダ国、エヌエルー 1 4 1 1 ジービー
 ー、ナードン、ヒュイゼルストラートウェ
 グ 2 8
 (74) 代理人 100071010
 弁理士 山崎 行造
 (74) 代理人 100104086
 弁理士 岩橋 越夫
 (74) 代理人 100121762
 弁理士 杉山 直人

最終頁に続く

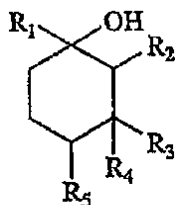
(54) 【発明の名称】 3-アルキルシクロアルカノールの製造

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 2 の 3 - アルキルシクロアルカノールを製造する方法であって、

【化 1】

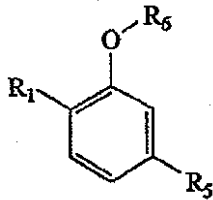


構造式 2

構造式 2 において、 R_1 がメチル又はエチル基、 R_2 が水素原子、 R_3 がエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、又はイソアミル基、 R_4 が水素原子、及び R_5 が水素原子又は、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、又はイソアミル基を表し、

(1) 構造式 3 のオルト置換アルキルベンゼン化合物 (R_6 が水素原子、又は、メチル又はエチル基を表す) において、アルキル基又はそれらの前駆体の求電子置換反応を行う工程、

【化 2】



構造式 3

(2) 工程 (1) の反応生成物を水素化する工程
 (3) 工程 (2) の 1 以上の反応生成物について脱離反応を行い、1 以上のアルケン生成物
 10 物を生成する工程、及び、
 (4) 工程 (3) の 1 以上のアルケン生成物を水和し、構造式 2 の 3 - アルキルシクロアルカノールを与える工程、
 を含む、当該方法。

【請求項 2】

工程 (1) の求電子置換反応がフリーデル - クラフツアルキル化である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

アルキル化剤がアリルアルコール、又はハロゲン化アリルである、請求項 2 に記載の方法
 20 。

【請求項 4】

水素化反応が 1 段階の手順で進行する、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 5】

工程 (1) の求電子置換反応がフリーデル - クラフツアシル化である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

構造式 3 の化合物がフェノールエーテルであり、工程 (1) のアシル化反応がトリフルオロメタンスルホン酸を触媒として用いて実行される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

工程 (2) の水素化反応が 2 段階の工程として実行される、請求項 5 又は 6 に記載の方法
 30 。

【請求項 8】

2 段階水素化反応が、同一の容器において、炭素上に保持されたパラジウムを含む同一の触媒を用いて実行される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

第 1 段階の水素化が 1 0 0 の温度及び 2 0 b a r ゲージの圧力において 1 時間行われ、及び第 2 段階の水素化が 1 4 0 - 1 5 0 の温度及び 4 8 b a r ゲージの圧力において 6 - 1 0 時間行われる、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

工程 (2) の水素化が触媒的に行われる、請求項 1 乃至 9 のいずれか 1 に記載の方法。
 40

【請求項 11】

水素化触媒が、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム、及びニッケルから選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

水素化反応がヒドロキシ酸共触媒を用いて行われる、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

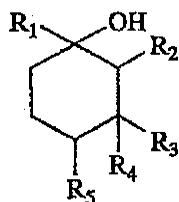
【請求項 13】

工程 (3) の脱離反応が 4 - メチルベンゼンスルホン酸を触媒として用いて行われる、請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 に記載の方法。

【請求項 14】

構造式 2 の 3 - アルキルシクロアルカノールを製造する方法であって、
 50

【化 3】

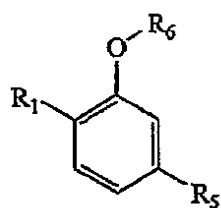


構造式 2

構造式 2 において、 R_1 がメチル又はエチル基、 R_2 が水素原子、 R_3 がエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、又はイソアミル基、 R_4 が水素原子、及び R_5 が水素原子又は、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、又はイソアミル基を表し、

(1) 構造式 3 のオルト置換アルキルベンゼン化合物 (R_6 が水素原子、又は、メチル又はエチル基を表す) において、

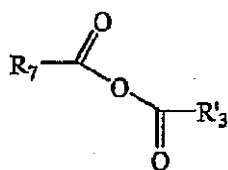
【化 4】



構造式 3

構造式 8 の酸無水物 (ここで、 R_7 及び R'_3 は、それぞれ独立にメチル、エチル、又はイソプロピルである) を用いて、

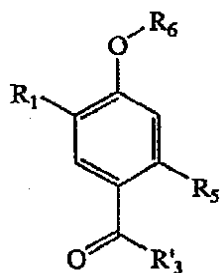
【化 5】



構造式 8

フリーデル - クラフツアシル化である求電子置換反応を行い、以下の構造式 5 の生成物を生成する工程、

【化 6】



構造式 5

(2) 構造式 5 の生成物を水素化し、以下のように、構造式 4 の中間体を経て、構造式 6 のエーテル及び構造式 7 のアルコールの混合物を生成する工程、

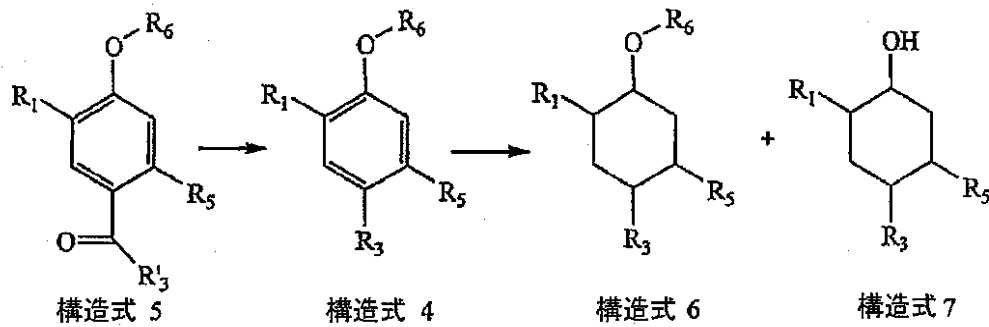
10

20

30

40

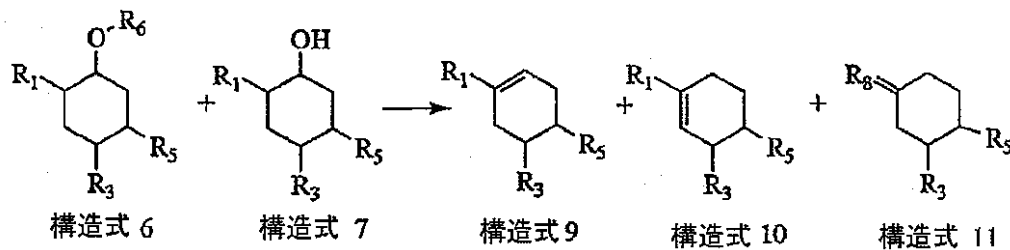
【化 7】



10

(3) 構造式 6 のエーテル及び構造式 7 のアルコールについて脱離反応を行い、以下のように、微量の構造式 11 のアルケンと共に、構造式 9 及び構造式 10 の化合物を含むアルケン異性体を生成する工程 (R_8 は、 CH_2 又は $CHCH_3$ を表す)、

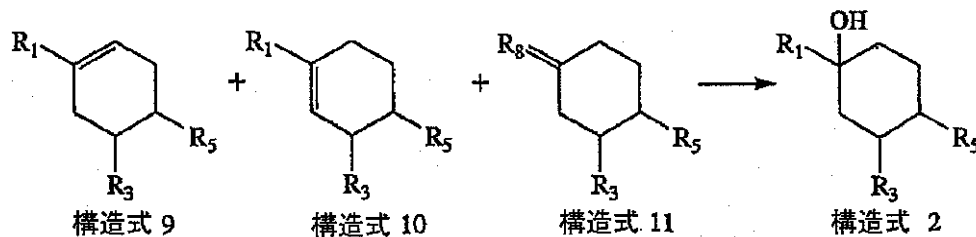
【化 8】



20

(4) 工程 3 のアルケン生成物を水和し、以下の構造式 2 のアルコール生成物を生成する工程、

【化 9】



30

を含む、当該方法。

【請求項 15】

構造式 3 において R_1 = メチル、 R_5 = 水素原子、及び R_6 = メチルであり、構造式 8 において R'_3 = イソプロピル、及び R_7 = イソプロピルであって、1 - メチル - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサン - 1 - オールを生成する、請求項 14 に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、香料及び芳香性製品に用いられる有用な芳香材料である 3 - アルキルシクロアルカノールの製造に関する。

【0002】

背景技術

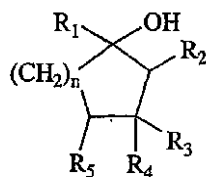
WO 98 / 47842 には、構造式 1 の新規な 3 - アルキルシクロアルカノールが開示さ

50

れている。

【 0 0 0 3 】

【 化 1 0 】



構造式 1

10

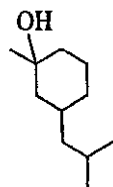
【 0 0 0 4 】

ここで、 R_1 は、メチル、エチル、又はプロピル基を表し、 R_2 、 R_4 、及び R_5 は、独立に、水素原子又はメチル基を表し、（この炭化水素基の最初の炭素原子が三級炭素原子ではないという条件で） R_3 は 4 - 8 の炭素原子を有する飽和炭化水素基を表し、及び n は 1, 2, 及び 3 の数を表す。これらの 3 - アルキルシクロアルカノールは、香料及び芳香性製品における使用に有用な芳香材料である。特に好ましい材料の 1 つは、1 - メチル - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサン - 1 - オール（これは、3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノールとしても知られる）であり、以下の構造を有する。

20

【 0 0 0 5 】

【 化 1 1 】



【 0 0 0 6 】

すなわち、これは構造式 1 において、 $R_1 = CH_3$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_3 =$ イソブチル、 $R_4 = H$ 、 $R_5 = H$ 、及び $n = 2$ の化合物である。

30

【 0 0 0 7 】

本発明は、1 - メチル - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサン - 1 - オールを含む、構造式 1 で表される特定の 3 - アルキルシクロアルカノールを製造するための新規な工程に関する。

【 0 0 0 8 】

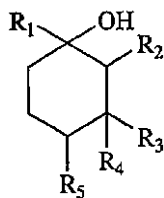
発明の開示

本発明の 1 つの観点は、構造式 2 の 3 - アルキルシクロアルカノールを製造する方法であって、

40

【 0 0 0 9 】

【 化 1 2 】



構造式 2

50

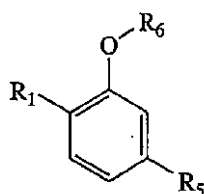
【 0 0 1 0 】

ここで、 R_1 がメチル又はエチル基、 R_2 が水素原子、 R_3 がエチル、プロピル、ブチル、イソブチル、又はイソアミル基、 R_4 が水素原子、及び R_5 が水素原子又は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、又はイソアミル基を表し、以下の工程

(1) 構造式 3 のオルト置換アルキルベンゼン化合物 (R_6 が水素原子、又は、メチル又はエチル基を表す) において、アルキル基又はそれらの前駆体の求電子置換反応を行う工程、

【 0 0 1 1 】

【 化 1 3 】



構造式 3

10

【 0 0 1 2 】

(2) 工程 (1) の反応生成物を水素化する工程

(3) 工程 (2) の 1 以上の反応生成物について脱離反応を行い、1 以上のアルケン生成物を生成する工程、及び、

(4) 工程 (3) の 1 以上のアルケン生成物を水和し、構造式 2 の 3 - アルキルシクロアルカノールを与える工程、

を含む、当該方法を提供するものである。

【 0 0 1 3 】

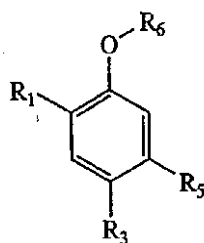
工程 (1) の求電子置換反応は、フリーデル - クラフツアルキル化 (例えば、イソブチル基を用いる)、又はフリーデル - クラフツアシル化 (例えば、イソプロピルケトン前駆体を用いる) であることができる。

【 0 0 1 4 】

フリーデル - クラフツアルキル化は、オルト置換アルキルベンゼン環の直接的なアルキル化を提供し、構造式 4 の生成物を与える。

【 0 0 1 5 】

【 化 1 4 】



構造式 4

40

【 0 0 1 6 】

アルキル化反応は、適切なアルケン、アルコール、又はハロゲン化アルキルを用いて実行することができ、当該技術分野における当業者に公知であるような、一般的に慣用されている方法によっても行うことができる。さらに、当該反応は、出発物質におけるアリル置換を生じであろう、ハロゲン化アリル又はアリルアルコールを用いて実行することもできる (すなわち、フリーデル - クラフツアリル化反応)。

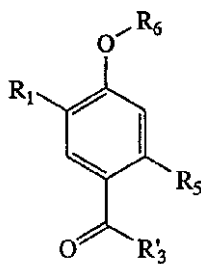
【 0 0 1 7 】

フリーデル - クラフツアシル化反応は、オルト置換アルキルベンゼン環へのアルキル基の前駆体の付加を提供し、典型的には構造式 5 の生成物を与える。

50

【 0 0 1 8 】

【 化 1 5 】



構造式 5

10

【 0 0 1 9 】

アシル化反応は、適切な酸、酸無水物、又は酸ハロゲン化物を用いて実行することができ、当該技術分野における当業者に公知であるような、一般的に慣用されている方法によっても行うことができる。

【 0 0 2 0 】

得られる物質、用いられる出発物質、及び反応規模を含む環境によって変化する、アルキル化及びアシル化の経路に関する様々な長所と短所が存在する。特定の環境の組について、長所と短所を比較することができ、コスト、安全性、及び生成物の匂い特性を含む因子を考慮して好ましい経路を選択できる。例えば、アルキル化反応の初期生成物は、一般に、出発物質よりも反応性が高く、さらに、アルキル化は種々のポリアルキル化生成物を生じさせる場合もある。それゆえ、得られる反応生成物の複合混合物は、念入りの、費用のかかる精製を必要とし、典型的には、不十分な総収量の所望の生成物が得られる場合がある。アルキル基がイソブチル基である場合には、反応条件化においてアルキル化剤（すなわち、イソブチルカチオン）が（全部又は一部を）再配置するため、この問題が深刻化し、その結果、オルト置換アルキルベンゼン出発物質の *t*-ブチル化が生じる。

20

【 0 0 2 1 】

一般に、フリーデル - クラフツアシル化反応は、最初の反応生成物がそれ以上反応しないので、フリーデル - クラフツアルキル化反応と比較して、遥かにきれいな反応である。しかしながら、このことがこの反応自体の短所ともなり得る。例えば、置換されたアセトフェノン中間体は、構造式 4 の所望のアルキル化生成物を得るために、さらなる工程（本発明の場合は水素化）を必要とする。さらに、環境的な理由により、安価なフェノールよりもむしろフェノールエーテル（phenolic ether）を用いるのが適切である。それは、フェノールのアシル化が、フェノール 1 モルにつき 2 モルよりも多いルイス酸を必要とし、環境的に工業的な製造工程として適用できないからである。しかしながら、ある状況においては、そのような短所は、よりきれいな反応生成物を生成するという長所によって、より重要であるとみなされる。

30

【 0 0 2 2 】

フェノールエーテルのアシル化は、触媒として微量のトリフルオロメタンスルホン酸（triflic acid）、過塩素酸、又はフルオロホウ酸を用いて実行され得る。好ましくは、当該反応は、簡便に、触媒としてトリフルオロメタンスルホン酸（triflic acid）を用いて行われる。この目的のためにそのような触媒の使用は、慣用されておらず、公知でもない。

40

【 0 0 2 3 】

本発明の使用において適切なアシル化剤は適切な酸無水物を含み、対称な酸無水物（例えば、無水イソブチル酸）、酸ハロゲン化物（例えば、イソブチル塩化物）、及びフェノールエーテルに対しては酸（例えば、イソブチル酸）を用いるのが好ましいが、混合された酸無水物でもよい。好ましくは、アシル化剤は酸無水物である。酸は、フリーデル - クラフツアシル化反応において、乾燥剤が存在しない場合でもきれいに反応することが知られているが、制限された程度の反応性であった。すなわち、適切な乾燥剤の存在下において

50

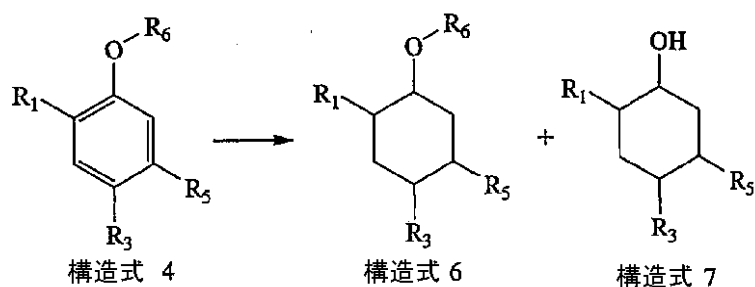
そのような反応を行うことにより、当該反応は完全に進行すると考えられる。本発明の発明者は、本発明による方法において酸塩化物がの有用性が制限されることを見出した。それは、それらが、工程(2)の水素化触媒と相性の悪い塩素不純物を生成するからである。

【0024】

求電子置換反応がフリーデル-クラフツアルキル化である場合、工程(2)の水素化反応は、一般に、1段階の手順を経て進行する。この水素化は、適切な温度及び圧力の条件下において、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、白金、又はニッケルなどの触媒を用いる公知の方法で実行され得る。構造式4の物質は、以下のように、構造式6及び7のエーテル及びアルコールの混合物に転化される。

【0025】

【化16】



【0026】

求電子置換反応がフリーデル-クラフツアシル化である場合、工程(2)の水素化反応は、一般に、2段階の工程を経て進行する。すなわち、初めに構造式5の物質が構造式4の物質に転化し、その後、構造式6及び7のエーテル及びアルコールに転化する。一般に、逐次に2段階の工程を実行することがきわめて望ましい。本発明の1つの好ましい実施態様において、フリーデル-クラフツアシル化反応により生成される反応生成物は、1-(4-アルコキシ-3-アルキルフェニル)-2-メチル-1-プロパノンである。従って、都合良くは、フェニル環における2-メチル-1-プロパノン置換基は、水素化反応の第1段階の間に所望のイソブチル基に転化される。

【0027】

異なる触媒及び/又は反応条件が、異なる水素化の段階において必要とされ得る。第1段階において適切な触媒には、パラジウム、白金、ロジウム、及びルテニウムが含まれ、いずれの場合も炭素又はその他の適切な保持体上に保持される。特に効率の良い2段階水素化反応を、圧力及び温度を適切に変化させ、同じ容器において同じ触媒(炭素上に保持されたパラジウム)を用いることにより考案した。段階1は、都合良くは、約100の温度及び約20barゲージの圧力において約1時間行われ、段階2は約140-150の温度及び約48barゲージの圧力において約6-10時間行われる。

【0028】

ヒドロキシ酸共触媒もまた、都合良くは、1つ又は両方の水素化段階において用いられる。取扱いの容易さの観点から本発明の使用において好ましい共触媒は、85%水溶液としての乳酸である。ヒドロキシ酸共触媒の使用は、構造式4の物質の構造式6及び7への転化との関連においては知られていない。この共触媒の新規な使用は、2つの予期せぬ驚くべき効果を示すことがわかった。それは、1)反応混合物における共触媒の存在が、適用される条件下でのフェニル環の水素化速度を有利に促進したこと、及び、2)ヒドロキシ酸共触媒が、当該水素化反応の過程において生じる中間体であるビニルエーテルの加水分解を触媒し、最終反応生成物中にアルコールを産生したことである。アルコールは一般にエーテルよりもより速やかに反応するため、そのようなアルコールの存在は、工程(3)の脱離反応において都合が良い。生成するアルコールの量は系内に存在する水の量に依存し、触媒及び共触媒に存在する以上を添加するのが都合が良い場合もある。

【 0 0 2 9 】

従って、一般に、水素化工程（２）の反応生成物は、多数の異性体を生じるアルコール及びエーテルの複合混合物である。アルコールとエーテルの相対量及び立体異性体の組成は、それらの生成に用いられる正確な条件に依存する。

【 0 0 3 0 】

工程（３）の脱離反応は、工程（２）の反応性生物であるアルコール又はエーテルのいずれか、又はアルコールとエーテルの混合物について行われ得る。好ましくは、脱離反応は、アルケン生成物を生成するために、アルコールとエーテルの混合物である工程（２）の反応生成物について行われる。

【 0 0 3 1 】

工程（３）の脱離反応は、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸（*triflic acid*）、４－メチルベンゼンスルホン酸（*pTSA*）、又はリン酸などの触媒を用いる、公知の方法によって行われ得る。脱離反応における触媒の選択は、望ましくはアルコールとエーテルの特定の混合物におけるシス及びトランス立体配置の異性体の比率に依存する。ここで、この後の記載における‘シス’及び‘トランス’は、慣用されているIUPAC命名方によるものではなく、シクロヘキサン環のヒドロキシ又はアルコキシ置換基とそれに隣接する R_1 基の相対的な位置によって記載する。

【 0 0 3 2 】

工程（４）の水和反応は、（例えば、硫酸を用いる）公知の方法によって行われ得る。有利には、少量の所望の最終生成物が、相転移剤として働くために、及び反応を開始させるために添加される。

【 0 0 3 3 】

本発明は、異なる製造規模の範囲において、適切な出発物質の選択により、広い範囲の３－アルキルシクロアルカノールの製造に用いることができる。上述したように、アルキル化の経路を用いるか、アシル化の経路を用いるかの選択は、特定の状況に依存すると考えられ、当該技術分野における当業者は、経路の選択が、所望の生成物及び製造の規模の両方に依存するということを理解するであろう。

【 0 0 3 4 】

比較的小規模で製造される物質（例えば、３－（２－メチルプロピル）－１－メチルシクロヘキサノール）については、フェノールエーテルのアシル化が一般に好ましい。

【 0 0 3 5 】

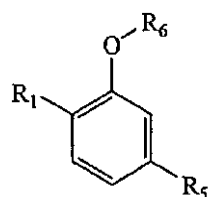
本発明における方法の１つの好ましい実施態様（例えば、３－（２－メチルプロピル）－１－メチルシクロヘキサノールの小規模の製造において適切な）は、以下の一連の反応により説明され得る。

【 0 0 3 6 】

（１）構造式３のオルト置換アルキルベンゼン化合物において、

【 0 0 3 7 】

【 化 1 7 】



構造式 3

【 0 0 3 8 】

構造式 8 の酸無水物（ここで、 R_7 及び R'_3 は、それぞれ独立にメチル、エチル、又はイソプロピルである）を用いて、

【 0 0 3 9 】

【 化 1 8 】

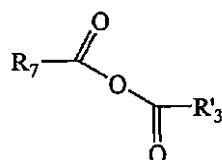
10

20

30

40

50



構造式 8

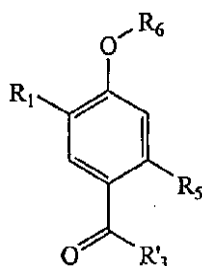
【 0 0 4 0 】

フリーデル - クラフツアシル化である求電子置換反応を行い、以下の構造式 5 の生成物を生成する工程、

10

【 0 0 4 1 】

【 化 1 9 】



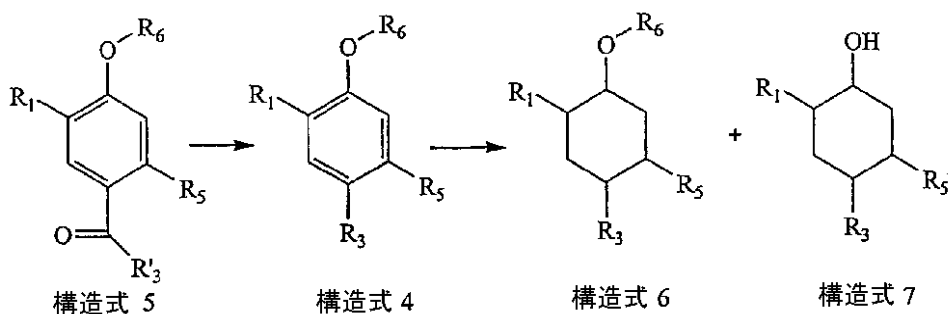
20

【 0 0 4 2 】

(2) 構造式 5 の生成物を水素化し、以下のように、構造式 4 の中間体を経て、構造式 6 のエーテル及び構造式 7 のアルコールの混合物を生成する工程、

【 0 0 4 3 】

【 化 2 0 】



30

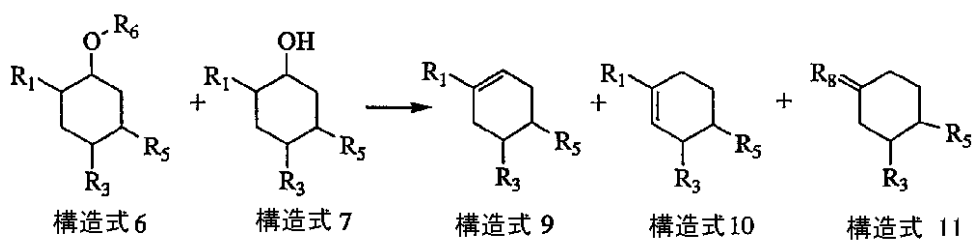
【 0 0 4 4 】

(3) 構造式 6 のエーテル及び構造式 7 のアルコールについて脱離反応を行い、以下のように、微量の構造式 11 のアルケンと共に、構造式 9 及び構造式 10 の化合物を含むアルケン異性体を生成する工程 (R_8 は、 CH_2 又は $CHCH_3$ を表す)、

【 0 0 4 5 】

【 化 2 1 】

40



【 0 0 4 6 】

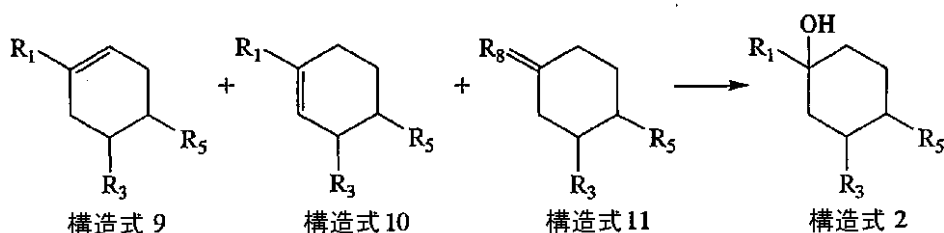
(4) 工程 3 のアルケン生成物を水和し、以下の構造式 2 のアルコール生成物を生成する

50

工程。

【 0 0 4 7 】

【 化 2 2 】



10

【 0 0 4 8 】

工程 (1) に用いられる出発物質における R_1 、 R'_3 、及び R_5 を変化させることによって、構造式 2 の所望の最終生成物を生成することができる。

【 0 0 4 9 】

例えば、1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン (メチルアニソール) (構造式 3 において R_1 = メチル、 R_5 = 水素原子、及び R_6 = メチル)、及び 2 - メチルプロピオン酸無水物 (構造式 8 において R'_3 = イソプロピル、及び R_7 = イソプロピル) を用いて、1 - メチル - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサン - 1 - オールを生成することができる。

20

【 0 0 5 0 】

混合 (非対称性) 酸無水物を用いることもできるが、構造式 8 の酸無水物が対称性であるように、好ましくは R'_3 と R_7 は同じであり、望ましくはいずれもイソプロピル基である。

【 0 0 5 1 】

好ましくは、 R_6 はメチル基である。

【 0 0 5 2 】

好ましくは、 R_1 はメチル基である。

【 0 0 5 3 】

好ましくは、 R_5 は水素原子である。

30

【 0 0 5 4 】

従って、本発明の 1 つの好ましい実施態様では、構造式 3 のオルト置換アルキルベンゼン化合物は、1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン (メチルアニソール) である。

【 0 0 5 5 】

本発明の方法は、非常に安価な、容易に利用可能な出発物質を用いることができ、これらを用いて、効率的な、環境的に効果的な、及び商業的に有利な方法により、有用な芳香性物質を生成することができる。

【 0 0 5 6 】

本発明の範囲には、また、本発明の方法により生成される構造式 2 の 3 - アルキルシクロアルカノール、及びこれらの物質を含む香料及び芳香性製品も含まれる。本発明は、さらに、説明のために、図を参照すると共に、本発明の方法による 3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノールの製造についての以下の実施例において記載される。

40

【 0 0 5 7 】

以下の実施例における分析に利用した GC / GLC の条件は、

GC : Hewlett Packard HP 6890 ガスクロマトグラフ

カラム : HP - 5 (SE 54) 30 m x 0.32 mm (内部直径) x 0.25 μ m

df (Hewlett Packard より入手)

キャリアーガス : 水素

溶媒 / 注入速度 : アセトン、0.2 μ l

インジェクター : 220 、スプリット 60 : 1

50

検出器： F I D、280

温度プログラム： 70（初期オープン温度）、3分間保持、100まで10 / 分で上昇、その後280まで25 / 分で上昇させ、4分間保持

実施例 1

段階 1．フリーデル - クラフツアシル化

実験

1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン（メチルアニソール）（261 kg、純度98.6%、2.109 kmol）及びトリフルオロメタンスルホン酸（triflic acid）（326 g、2.17 mol）（触媒）を1360リットルのガラス内張り汎用反応器に添加した。混合物を、窒素雰囲気下において150の温度まで攪拌しながら加熱した。一旦その温度で、1 - メチルプロピオン酸無水物（365 kg、2.31 kmol）を、反応温度を150に保ちながら2時間の間、反応容器に徐々に添加した。混合物を、この温度でさらに1時間半攪拌した。40まで冷却した後、触媒を固体炭酸ナトリウム（230 g、2.16 mol）で中和し、副生成物である2 - メチルプロピオン酸を、減圧下（30 mBar）において120のポット温度に至るまで蒸留して除いた。得られた物質を5% w/w炭酸ナトリウム溶液（60 kg）で2回洗浄し、GC rpaにより純度93.9%の粗生成物、1 - （4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル） - 2 - メチル - 1 - プロパノン（385 kg、1.88 kmol、1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼンに基づく分析により理論収率89.2%）を得た。

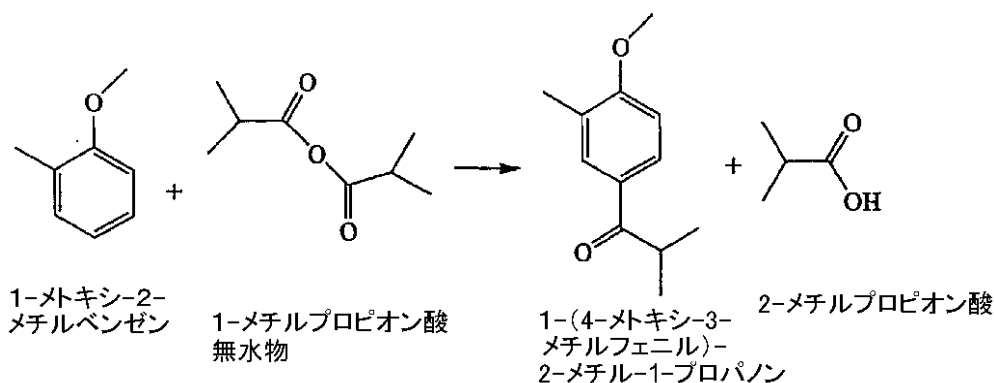
【0058】

蒸留

粗生成物（381.4 kg、1.86 kmol）を、5理論段数の充填カラムに通し、減圧蒸留により精製した。生成物である1 - （4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル） - 2 - メチル - 1 - プロパノン（345.5 kg、純度97.7% rpa、1.76 kmol）を8 mBar、137 - 140において捕集し、融点22において結晶化させた。その結果、蒸留された生成物の総収率は、1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼンに基づき84.1%であった。

【0059】

【化23】



【0060】

段階 2．水素化

実験

上記のようにして得た1 - （4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル） - 2 - メチル - 1 - プロパノン（60.0 kg、GCにより純度97.3%、0.304 kmol）を、攪拌機及び水素供給を備えた100リットルの高圧反応器に添加した。蒸留水（25.0 kg、1.389 kmol）、乳酸共触媒の85%水溶液（2.0 kg、18.9 mol）、及び水素化触媒（Type 87 L paste ex Johnson Mattheyの木炭上の5%パラジウム、1.2 kg）を反応器に添加した。窒素と水素でパージした後

、水素化の第1段階において、攪拌混合物を20 barの水素雰囲気下に置き、水素ガスをさらに加えて20 barゲージの圧力を保ちながら、1時間かけて100 の温度にした。この温度と圧力を、水素添加を効果的に終了させるまで、さらに1時間保持した。水素化の第2段階において、140 - 150 まで加熱する前に、圧力を48 barゲージまで上昇させた。この温度と圧力を、水素添加を効果的に終了させるまで、約6 - 10時間保持した（反応時間は、触媒と供給原料の両方に依存する）。室温まで冷却した後、圧力を解放し、窒素パージの後、混合物を濾過し、水素化触媒を除去した。水層は、粗生成物（55.4 kg）から分離した。

【0061】

粗生成物の詳細なGLC分析により、4-(2-メチルプロピル)-1-メトキシ-2-メチルシクロヘキサン及び4-(2-メチルプロピル)-2-メチルシクロヘキサノールの異性体混合物が生成物の93.3%であることがわかった。この分析によって、これらの所望の生成物の総量は0.29 kmolであり、それは1-(4-メトキシ-3-メチルフェニル)-2-メチル-1-プロパノンに基づく92.8%の理論収率と一致した。

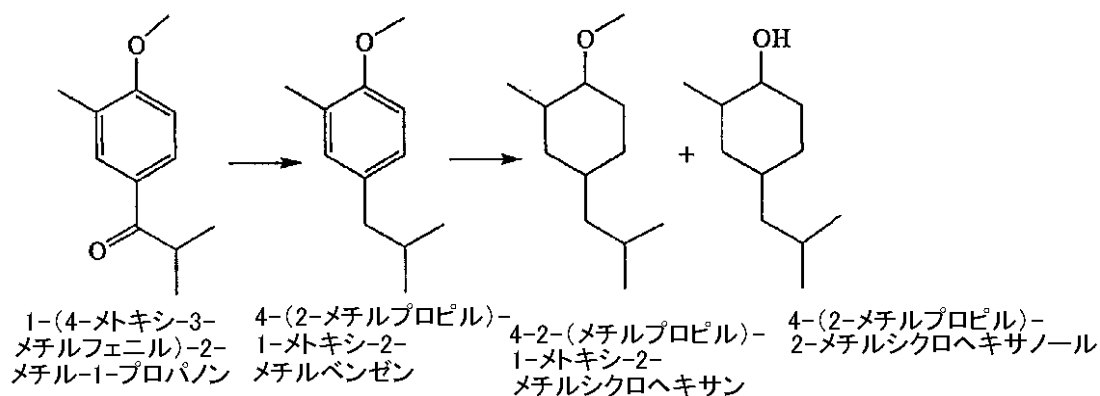
【0062】

蒸留

蒸留は、必須ではないが、約5理論段数の短い充填カラム上の単純な蒸留によって、生成物であるエーテル及びアルコールは共に、水、ライトヘッド（light heads）、及び残留物から有効に分離される。典型的には、粗4-(2-メチルプロピル)-1-メトキシ-2-メチルシクロヘキサン/4-(2-メチルプロピル)-2-メチルシクロヘキサノール（55.4 kg、GCにより純度93.3% rpa、0.29 kmol）から、98 - 116 / 30 mBarの範囲の沸点を有する4-(2-メチルプロピル)-1-メトキシ-2-メチルシクロヘキサン及び4-(2-メチルプロピル)-2-メチルシクロヘキサノールの異性体混合物（52.4 kg、GCにより純度96.0%、0.28 kmol）が得られた。

【0063】

【化24】

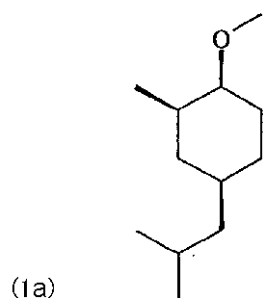


【0064】

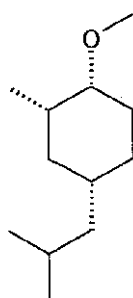
以下に示す多数の異なるエーテル異性体が存在する。

【0065】

【化25】

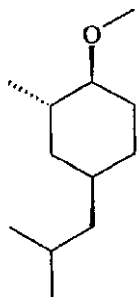


(1a)
(1S, 2R, 4R)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

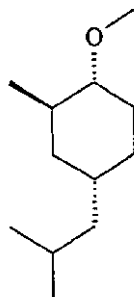


(1b)
(1R, 2S, 4S)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

10

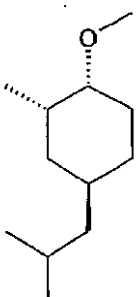


(2a)
(1S, 2S, 4R)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

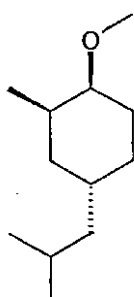


(2b)
(1R, 2R, 4S)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

20

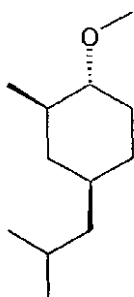


(3a)
(1R, 2S, 4R)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

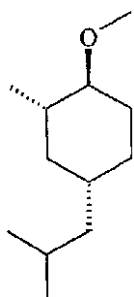


(3b)
(1S, 2R, 4S)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

30



(4a)
(1R, 2R, 4R)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン



(4b)
(1S, 2S, 4S)4-
(2-メチルプロピル)-1-
メトキシ-2-メチルシクロヘキサン

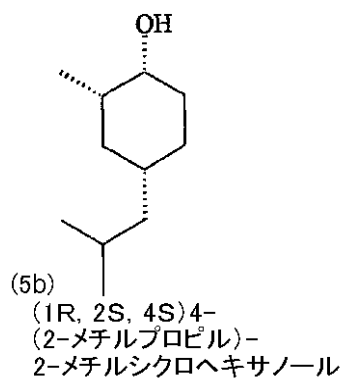
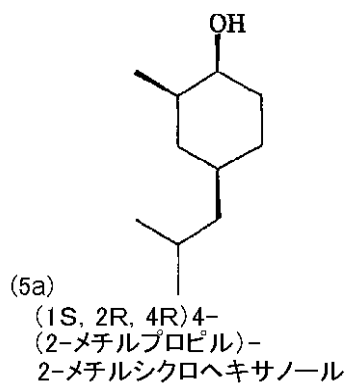
40

【 0 0 6 6 】

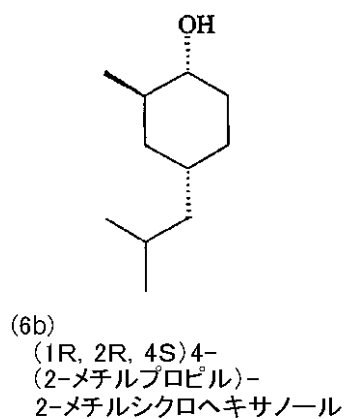
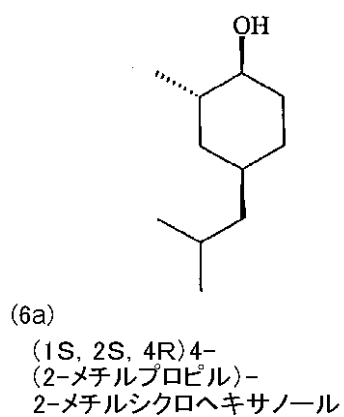
以下に示す多数の類似するアルコール異性体が存在する。

【 0 0 6 7 】

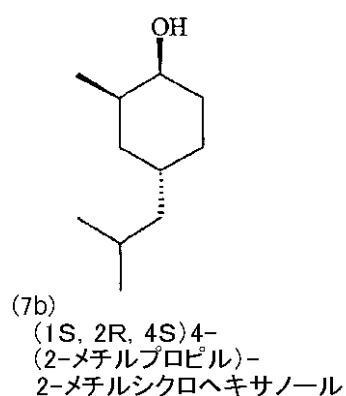
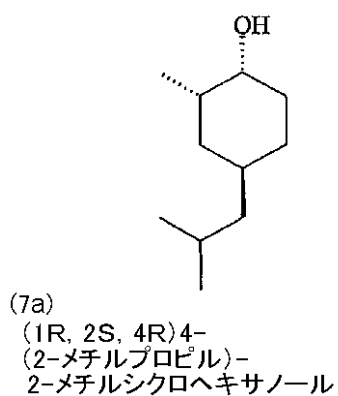
【 化 2 6 】



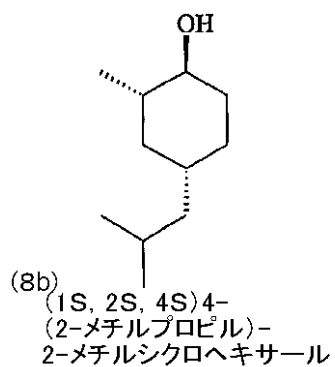
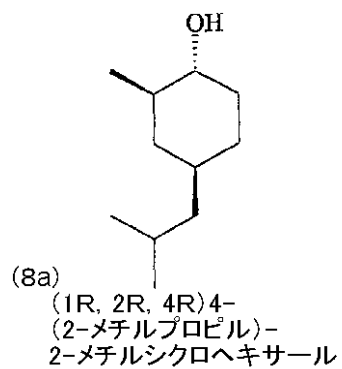
10



20



30



40

段階 3 . 脱離

実験

上記のようにして得た 4 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メトキシ - 2 - メチルシクロヘキサン及び 4 - (2 - メチルプロピル) - 2 - メチルシクロヘキサノール (46 . 3 k g 、 G C により純度 92 . 6 % r p a 、 ~ 0 . 24 k m o l) 、 4 - メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (p T S A 触媒) (1 . 4 k g 、 7 . 4 m o l) 、 及びシクロヘキサン (10 . 0 k g) を、 100 リットルのガラス内張り汎用反応器に添加した。攪拌される混合物は、窒素雰囲気下で 150 の温度まで加熱した。上部のシクロヘキサン層をフラスコに戻し、シクロヘキサン / 水 / メタノール共沸混合物を D e a n & S t a r k において除去し、上部のシクロヘキサン層をフラスコに戻した。シクロヘキサンの量は、フラスコの温度を 150 - 155 に保つため調節した。これらの条件を 8 時間保持した。40 まで冷却した後、5 % w / w 炭酸ナトリウム溶液 (9 . 0 k g) で 2 回洗浄し、脱水した。得られた粗生成物は、微量の 1 - メチリデン - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサンを含む 3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセン / 5 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセン (典型的に、 1 : 2 の比率) が 40 . 4 k g 、 G C により純度 66 . 9 % r p a (27 . 0 k g 、 0 . 18 k m o l) 、 及び、未反応の出発物質が G C により 9 . 6 % r p a (3 . 9 k g 、 0 . 02 m o l) であった。その結果、この反応の化学的収率は 75 % であり、選択性は 82 % であった。

【 0069 】

蒸留

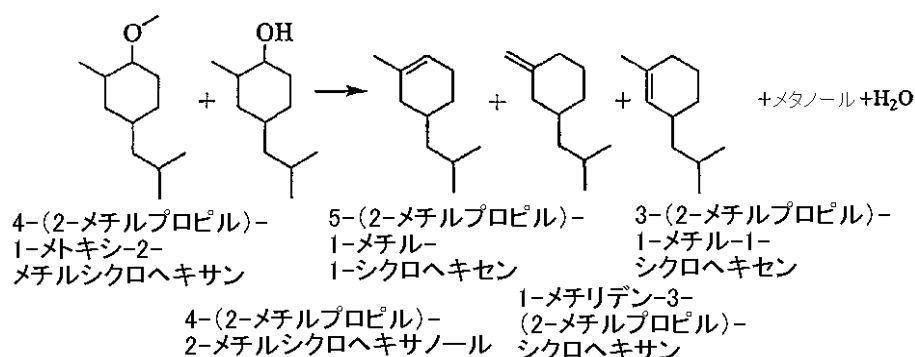
G C により純度 64 . 5 % r p a の所望のアルケンを含む、このような 2 つの反応からの粗生成物 (80 . 4 k g) を、 20 : 1 の還流比で 30 理論段数の充填カラムを経た、減圧下における注意深い分留により精製した。3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセンと 5 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセンの混合物は、 88 - 93 / 32 - 40 m B a r の範囲で捕集した。精製した生成物 (61 k g) は、 81 . 5 % r p a の所望のアルケンを含み、これは 96 % の蒸留収率と対応する。生成物は、常温で液体であった。

【 0070 】

未反応の出発物質は蒸留残留物中に残っていた。

【 0071 】

【 化 27 】



【 0072 】

段階 4 . 水和

実験

上記のようにして得た、少量の 1 - メチリデン - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサンを含む 3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセンと 5 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセンの混合物 (30 . 1 k g 、 “ 純度 ” 82 . 1 % r p a 、 0 . 16 k m o l) を、 100 リットルのガラス内張り汎用反応器に

添加した。3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノール (0.3 kg、1.76 mol) を添加した (この少量の所望の最終生成物は、相転移剤として働き、及び反応の開始を促す)。攪拌された混合物を - 5 まで冷却し、温度を - 6 から - 3 の範囲に保ちながら、76% w/w の硫酸 (20.4 kg、0.158 kmol) を5時間かけてゆっくり添加した。酸添加後さらに1時間の間、攪拌された混合物をこの温度範囲に保った。温度を25 以下に保ちながら、混合物をよく攪拌された冷却容器中の水 (80.0 kg、4.4 kmol) にゆっくり添加し、その後、下方の水層を分離した。温度を25 以下に保ちながら、有機層を水 (11.0 kg) で洗浄した。残存する酸触媒は、温度を30 以下に保ちながら、反応混合物を5% 水酸化ナトリウム溶液で洗浄することにより中和した。得られた生成物を、50 - 55 において水 (10 kg) で2回洗浄し、粗生成物 (3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノール) (30.8 kg) を得た。GLC 分析により、粗生成物は、トランス及びシス異性体の混合物である純粋な、52.55% rpa (0.095 kmol) の3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノールを含むことがわかった。これは、3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセン / 5 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセンに基づく59.1% の化学収率に対応する。

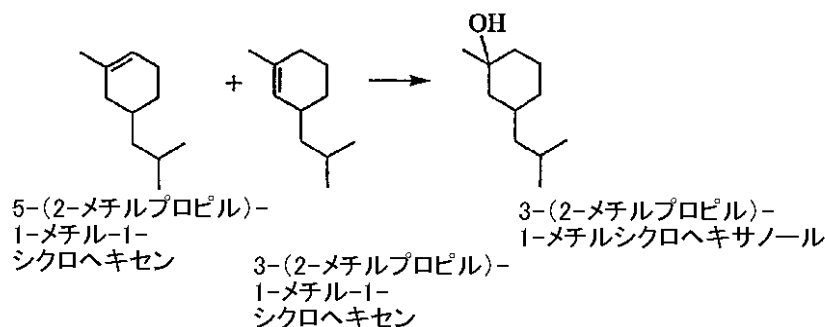
【0073】

蒸留

粗生成物 (30.8 kg、0.095 kmol) を、約15理論段数の充填カラムを経た減圧下における分留により精製した。生成物3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノール (15.28 kg、GC rpa により純度98.7%、0.089 kmol) は、98 - 100 、15 mBar において捕集した。芳香性物質 (Perfumery Quality material) の総収率は、3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセン / 5 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキセンに基づいて、55.1% w/w であった。生成物3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノールは、約35 - 45% のシス異性体と約55 - 65% のトランス異性体の混合物であった。当該生成物は、20 - 25 の融点において凝固し得る。

【0074】

【化28】



【0075】

図1は、上記実施例を行うことができる装置の設計を概略的に示したものである。

【0076】

図1を参照すると、当該方法の各工程で用いられる試薬は、使用されるまでの間、それぞれ貯蔵容器SV1からSV13において貯蔵される。貯蔵容器のサイズは、所望の製造規模によって決められ、最も単純にはドラムであることができる。アシル化、水素化、脱離、及び水和反応は、それぞれ反応器R1からR4において実行される。R1、R2、及びR4は、戦略によっては、単一反応器又は分離反応器とすることもできる。当該工程の各段階の反応生成物は、精製のために、それぞれバッチ蒸留器BS1からBS4に輸送される (バッチ蒸留器の番号は、反応器の番号による)。

【0077】

アシル化反応の試薬である、1 - メトキシ - 2 - メチルベンゼン及び1 - メチルプロピオン酸無水物は、反応器 R 1 への添加までの間、それぞれ貯蔵容器 S V 1 及び S V 2 に貯蔵される。従って、アシル化の段階は、アシル化反応器 R 1 において実行される。触媒、炭酸ナトリウム、洗浄用添加物 (w a s h a d d i t i o n) のための設備は図示していない。反応の完成後、洗浄され、脱水された粗生成物 (1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノン) は、B S 1 における蒸留の前に、貯蔵容器 S V 3 に輸送される。蒸留された生成物は、その後、貯蔵容器 S V 4 に輸送される。

【 0 0 7 8 】

S V 5 からの乳酸、水、及び触媒 (図略) と共に、精製された 1 - (4 - メトキシ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチル - 1 - プロパノンは、水素化反応器 R 2 に輸送される。水素化の後、濾別された有機物は、バッチ蒸留器 B S 2 における蒸留の前に、貯蔵容器 S V 6 に輸送される。蒸留された反応生成物 (4 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メトキシ - 2 - メチルシクロヘキサノール) は、その後、貯蔵容器 S V 7 に輸送される。

10

【 0 0 7 9 】

貯蔵容器 S V 7 に残存する蒸留された水素化生成物は、S V 8 からのシクロヘキサノールに続き、脱離反応器 R 3 に添加される。p T S A 触媒溶液の添加のための設備は、図示していない。洗浄され、脱水された粗生成物は、バッチ蒸留器 B S 3 における蒸留の前に、貯蔵容器 S V 9 に輸送される。蒸留された生成物 (少量の 1 - メチリデン - 3 - (2 - メチルプロピル) シクロヘキサノールを含む 3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキサノール / 5 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチル - 1 - シクロヘキサノール) は貯蔵容器 S V 1 0 に貯蔵される。

20

【 0 0 8 0 】

アルケン供給原料は、その後、貯蔵容器 S V 1 0 から水和反応器 R 4 に輸送される。貯蔵容器 1 1 からの硫酸が、さらに反応器に添加される。反応後、洗浄され、脱水された粗生成物は、その後、バッチ蒸留器 B S 4 における蒸留の前に、貯蔵容器 S V 1 2 に輸送される。蒸留された生成物 (3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノール) は、分配の前に、S V 1 3 に輸送される。

【 図面の簡単な説明 】

【 図 1 】 本発明の好ましい方法による 3 - (2 - メチルプロピル) - 1 - メチルシクロヘキサノールの製造のための、製造工場規模における適切な設計の概略図である。

30

【図 1】

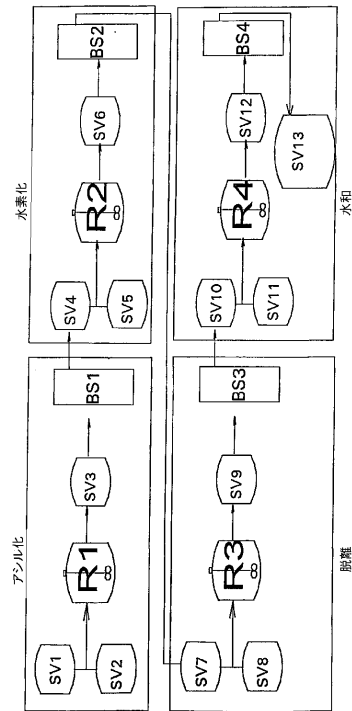


図 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 43/184 (2006.01)		C 0 7 C 43/184	
C 0 7 C 45/46 (2006.01)		C 0 7 C 45/46	
C 0 7 C 49/84 (2006.01)		C 0 7 C 49/84	C
C 1 1 B 9/00 (2006.01)		C 1 1 B 9/00	D
C 0 7 B 61/00 (2006.01)		C 0 7 B 61/00	3 0 0
C 0 7 C 1/20 (2006.01)		C 0 7 C 1/20	
C 0 7 C 1/24 (2006.01)		C 0 7 C 1/24	
C 0 7 C 13/19 (2006.01)		C 0 7 C 13/19	
C 0 7 C 13/20 (2006.01)		C 0 7 C 13/20	

- (72)発明者 エルウッド、シモン
英国、ティーエヌ 2 5 ・ 6 キューイー・ケント、アシュフォード、ブレイボーン・リーズ、リーズ・ロード、ステイブル・ロッジ (番地なし)
- (72)発明者 ヘインズ、ジャン・トーマス
英国、ティーエヌ 2 3 ・ 4 エックスティー・ケント、アシュフォード、エッグリング・シングルトン 6
- (72)発明者 ニューマン、クリストファー・ボール
英国、シーティー 4 ・ 7 ピーエス・ケント、キャンタベリー、ナッキントン・ロード、アンダーウッド・クロース 1 1

審査官 岩井 好子

- (56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 4 7 8 4 2 (W O , A 1)
特表 2 0 0 1 - 5 2 3 2 4 4 (J P , A)
特開昭 6 2 - 0 5 3 9 3 8 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 2 7 8 8 3 1 (J P , A)
特開平 0 7 - 1 7 3 0 9 6 (J P , A)
特表 2 0 0 1 - 5 1 6 3 4 9 (J P , A)
特公昭 3 8 - 0 2 0 1 2 8 (J P , B 1)
特開昭 5 5 - 0 4 9 3 2 2 (J P , A)
特開昭 6 1 - 1 8 6 3 3 1 (J P , A)
特開昭 4 8 - 0 0 0 4 4 7 (J P , A)
特公昭 4 4 - 0 1 3 9 3 9 (J P , B 1)
特開昭 6 2 - 1 0 3 0 3 3 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 0 6 0 3 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 29/04
C07C 29/132
C07C 35/08
C07C 41/18
C07C 41/20
C07C 43/184
C07C 45/46
C07C 49/84
C11B 9/00
C07B 61/00

C07C 1/20

C07C 1/24

C07C 13/19

C07C 13/20

CA/REGISTRY(STN)