

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑩ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭58—198480

⑫ Int. Cl.³
C 07 D 307/60

識別記号

庁内整理番号
7043—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)11月18日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ ケトパントラク톤の製造方法

9

⑯ 特 願 昭57—82061
⑰ 出 願 昭57(1982)5月14日
⑱ 発 明 者 河村昌男
明石市東朝霧丘18—10
⑲ 発 明 者 安久津成一
加古川市八幡町中西条1000—33

⑳ 発 明 者 高橋正英
加古川市野口町野口119—115
㉑ 発 明 者 畑啓之
加古川市上荘町国包189—1
㉒ 出 願 人 製鉄化学工業株式会社
兵庫県加古郡播磨町宮西346番
地の1

明 細 書

1. 発明の名称 ケトパントラク톤の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) イソブチルアルデヒドとシユウ酸アルキルエステルとの反応生成物をアルカリの存在下に還元することを特徴とするケトパントラク톤の製造方法。

(2) シユウ酸アルキルがシユウ酸ジエチルである特許請求の範囲(1)記載の方法。

(3) シユウ酸アルキルがシユウ酸ブチルである特許請求の範囲(1)記載の方法。

(4) アルカリが苛性ソーダである特許請求の範囲(1)記載の方法。

(5) アルカリが炭酸ソーダである特許請求の範囲(1)記載の方法。

(6) ホルマリンで還元する特許請求の範囲(1)記載の方法。

(7) グリオキサール水溶液で還元する特許請求の範囲(1)記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明はケトパントラク톤の新規製法に関するものである。

ケトパントラク톤はビタミン類合成の主原料となるパントテン酸の原料として知られる有用な化合物である。

従来、ケトパントラク톤を合成する方法としてはバリンからα-ケトイソ吉草酸を経て合成する方法 (R. Kuha and T. Wieland, Ber., 75 B, 121

(1942)) があるが、経済的でない又あるいはパントイルラク톤を四酢酸鉛により酸化する方法 (S. H. L. Pton and F. M. Strong J. Am. Chem. Soc.,

71, 2364 (1949)), パントイルラク톤をN-プロモコハク酸イミドにより酸化する方法 (M. G. Champetier, C. B. Acad. Sc. Paris (C) 262,

1891 (1966)) などが知られているが、酸化剤が高価なこと、副生物処理が繁雑で費用がかさむたかだか65%の収率しか得られないこと等、とうてい工業的に採用できるものではない。またパ

ントイルラクトンの臭素による酸化法(相模中研;特開昭54-88257)もあるが、副生HBrの処理、ケトパントラクトンから単離精製が困難なこと等経済的に不利である。

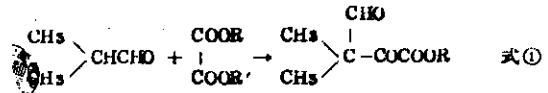
本発明者等は、このケトパントラクトンの経済的な製法を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、イソブチルアルデヒドとシユウ酸エステルからケトパントラクトンをつくる新しい方法を見出し本発明に到達した。

すなわち、本発明の目的はイソブチルアルデヒドとシユウ酸エステルを縮合させ、ついでこの縮合物を還元することによりケトパントラクトンを製造する方法を提供するものである。

本発明を構成する反応の詳細、就中、反応中間体、反応機構等は未だ推定の域を脱していないが、出発原料のイソブチルアルデヒドとシユウ酸エステルの縮合工程(第一工程)と縮合工程をへた反応生成物を還元、環化する工程(第二工程)よりなる。すなわち、本発明のシユウ酸エステルとは

シユウ酸のメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどの低級アルキルエステルをいう。

第1工程としてまず、イソブチルアルデヒドとシユウ酸エステルを縮合させるが、得られる縮合物としては α -オキソ- β -ホルミルイソ吉草酸と推定される(下記①式参照)。



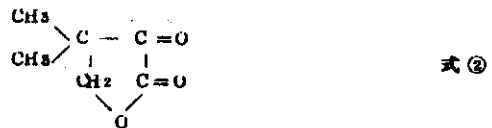
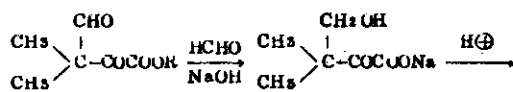
R, R' はアルキル基 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ ($n=1\sim 5$) を表わす。

この縮合反応はナトリウムメチラート、苛性ソーダ等の塩基を触媒とすることにより速やかに進行する。反応温度は $-50^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ と広範囲に変えられるが、好ましくは $10^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ である。反応は1時間以内に完結する。この反応は無溶媒で進行するが、アルコール類、ジオキサン、テト

ラヒドロフラン等の有機溶媒を用いてもよい。

第2工程として次に上式①で得られた縮合物を還元して目的物のケトパントラクトンを得る。まず上式①で得た α -オキソ- β -ホルミルイソ吉草酸とグリオキシル酸またはホルムアルデヒドとをアルカリ性下で反応させる。この反応は、反応系のPHを12以上に保持し、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ の温度で行なうのが好ましい。また、使用に供するアルカリとしては苛性ソーダ水溶液、苛性カリ水溶液等が有用である。この反応は1時間以内に終了する。

この還元反応につづいて塩酸水溶液、硫酸等を用いて系内を酸性にすると、ラクトン環形成により目的物質のケトパントラクトンが生成すると考えられる。すなわち下記②式で、ホルムアルデヒドと苛性ソーダの使用例を示している。



この第2工程は第1工程の反応系から α -オキソ- β -ホルミルイソ吉草酸を単離することなく、第1工程の反応終了後に必要量のアルカリ、およびグリオキシル酸またはホルムアルデヒドを添加し、PHと温度を調整することによつて第2工程の反応をひきつづき実施することもできる。

本発明に用いるイソブチルアルデヒドとシユウ酸エステルとのモル比は0.1~10の範囲で使用可能であるが、通常1:1近辺で反応させるのが工業的に有利である。またこれに加えるホルムアルデヒドのモル比も生成物に対し、0.5~10モルの範囲で可能であるが通常は1~1.5モル程度を用いるのが好ましい。アルカリとしては苛性ソーダ、苛性カリウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウムなどの水酸化アルカリ金属を使用する

が通常は苛性ソーダを用いるのが工業的に好ましい。以下実施例をもつて本発明の概要を示す。

実施例 1

攪拌装置、滴下ロートおよびジムロートを取り付けた反応フラスコにナトリウムメチラートの28%メタノール溶液19.3g(0.1モル)を入れて攪拌し、つぎにイソブチルアルデヒド7.2g(0.1モル)とシユウ酸ジエチル14.6g(0.1モル)の混合物を滴下した。ついで35%ホルムアルデヒド水溶液(ホルマリン)8.6g(0.1モル)を添加したのち40%苛性ソーダ水溶液10.0g(0.1モル)を滴下した。反応後硫酸を加えて系を酸性にすると、GC分析でケトパントラクトン10.3g(80%)が生成していた。反応液をEDCで抽出後、EDC層をエバポレーターで蒸餾し、得られた固体を四塩化炭素で再結晶したところケトパントラクトン7.7g(60%)を得た。融点65~67℃

ダ水溶液を20.0g(0.2モル)とすると、反応後のケトパントラクトンは9.0g(70%)であった。

出願人 製鉄化学工業株式会社

代表者 佐々木 浩

実施例 2

35%ホルムアルデヒド水溶液のかわりに40%グリオキサール水溶液18.3g(0.1モル)を使用した以外は実施例1と同様に反応を行なった。反応後のケトパントラクトンはGC分析で8.3g(65%)であった。

実施例 3

シユウ酸ジエチルのかわりにシユウ酸-ローブを使用した以外は実施例1と同様に反応を行なった。反応後のケトパントラクトンはGC分析で9.0g(70%)であった。

実施例 4

実施例1で35%ホルムアルデヒド水溶液17.1g(0.2モル)を用いると、ケトパントラクトンはGC分析で7.7g(60%)まで向上した。

実施例 5

実施例4においてナトリウムメチラートの28%メタノール溶液を1.9g(0.01モル)とし、ホルムアルデヒドの後で滴下する40%苛性ソー