5-シクロヘキサデセノンの合成

須賀 恭一・渡辺 昭次・藤田 力・五味 哲夫

千葉大学工学部工業化学科 (千葉市弥生町 1 番)

Synthesis of 5-Cyclohexadecenone

Kyōichi SUGA, Shōji WATANABE, Tsutomu FUJITA and Tetsuo GOMI

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Chiba University (Yayoicho, Chiba)

5-Cyclohexadecenone, having musk-like odor, is prepared from cyclododecanone via four new steps; chlorination, Grignard reaction with vinylmagnesium chloride and rearrangement with aluminium isopropoxide, revinylation with vinylmagnesium chloride and oxy-Cope rearrangement. 5-Cyclohexadecenone is also prepared from cyclododecane epoxide by the combination of vinylation and chromic oxidation.

1 緒 言

大環状ケトンのあるものはムスク様香気を有している。そのため大環状ケトンの合成法については従来多数の報告があるが、近時有機金属錯体を用いるブタジエンの環化三量化により 1, 5, 9-シクロドデカトリエン、シクロドデカノンなどの 12 員環化合物が容易に得られるようになってから、これらを出発原料とするムスク様化合物の合成研究がさかんになってきた。たとえば Ohloff¹⁾, Eschenmoser²⁾, Nozaki³⁾, Cookson⁴⁾ らはイグザルトン、ムスコンなどを合成している。著者らは容易に入手できる シクロドデカノン (I), シクロドデセンエポキシド (XII) を出発物質としてムスク様香気を持つ新しい大環状ケトンである 5-シクロヘキサデセノンを合成できたのでここに報告する。

2 実 験

2-1 2-クロルシクロドデカノン (II)

精製シクロドデカノン (I) (72.8 g, 0.4 mol), エタノール (450 ml), 塩素酸カリウム 8.2 g, 0.067 mol) の混合物に、室温で窒素ガスふんい気下精製塩素ガスをゆっくりと通じた。反応の進行をガスクロマトグラフィー [カラム: Silicone DC-200 (25%) + Celite 545, 3 m; 温度 230°C] でチェックし、塩素化が終わったところでイソプロピルエーテルで抽出し、エーテル溶液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。エーテルを留去した残留油を減圧蒸留して 2-クロルシクロドデカノン (II) 89.9 g, (ガスクロマトグラフィーによる純度 93%) を得た。このものはアセトンで再結晶して精製した。mp 57°C (文献値 60°C)⁵⁾。

2-2 2-クロルシクロドデカノン (II) より 2-ビニルシクロドデカノン (IV) の合成

窒素ふんい気下 -30°C で 2-クロルシクロドデカノン 89.5 g (純度 93%, 0.385 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (180 ml) にビニルマグネシウムクロリド (0.5 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml)⁷⁾ をゆっくりと加えた。-30°C に 2 hr かくはんしたのちに、30°C でテトラヒドロフランを減圧下留去し、残留油をジクロルメタン 300 ml に溶解し、ついでアルミニウムトリイソプロポキシド 25.6 g (0.126 mol) を加えた。反応混合物を 2 hr 50°C に加熱したのち塩化アンモニウム水溶液で分解しイソプロピルエーテルで抽出した。エーテル溶液は水洗後乾燥した。エーテルを留去した残留油を減圧蒸留して bp 115~130°C/3 mmHg の留分 82.2 g を得た。ガスクロマトグラフ分析 [カラム: シリコン DC-200 + Celite 545 (3 m); 温度 230°C] は、このものが 2-ビニルシクロドデカノン (IV) (59%) (R_f 17 min), 2-クロルシクロドデカノン (II) (38%) (R_f 19 min), 2-クロル-1-ビニルシクロドデカノール (VI) 3% (R_f 31 min) の混合物であることを示した。化合物 (IV) はシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーでベンゼンを用いて単離することができ、次のスペクトルデーターを示した。IR (cm^{-1}): 3080, 1710, 990, 915; NMR (δ , ppm) (CCl_4): 1.3 (*s*, 18 H, ring- CH_2 -), 2.4 (*t*, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.3 (*m*, 1 H, $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.9~6.0 (*m*, 3 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)。分析値: C, 80.59; H, 12.04%。C₁₄H₂₄O としての計算値: C, 80.71; H, 11.61%。

2-3 1,2-ジビニルシクロドデカン-1-オール (V)

2-ビニルシクロドデカノン (IV) 17.8 g (0.077 mol)

のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液にビニルマグネシウムクロリド (0.3 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (135 ml) を -30°C で窒素ふんい気下 6 hr で滴下した。3 hr かくはん後、塩化アンモニウム水溶液で加水分解し常法通り処理して bp $150^{\circ}\sim 160^{\circ}\text{C}/4\text{ mmHg}$ の化合物 (V) 12.7 g (純度 90%) を得た。このものはシリカゲルを用いるカラムで液体クロマトグラフィーを行い *n*-ヘキサン-酢酸エチル (90:10) 混合溶媒から純粋な (V) を単離することができた。このものは次のスペクトルデータを示した。IR: 3500, 3050, 1420, 990, 910; NMR: 1.35(broad s, 20 H, ring- CH_2 -), 2.1(*m*, 1 H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{C}$), 4.7(*s*, 1 H, OH), 4.8~5.8 (*m*, 6 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); MS(*m/e*): $\text{M}^+=236$ 。分析値: C, 79.33; H, 13.24%。 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ としての計算値: C, 79.16; H, 13.29%。

2.4 2-クロル-1-ビニルシクロデカン-1-オール (VI)

窒素ふんい気下, -30°C で 2-クロルシクロデカン (II) 22 g (0.1 mol) にビニルマグネシウムクロリド (0.20 mol) のテトラヒドロフラン溶液を滴下した。反応混合物は常法通り処理して粗結晶 36.6 g を得た。このものをアセトンから再結晶して純粋の 2-クロル-1-ビニルシクロデカン-1-オール (VI) 19.6 g (収率 80%) を得た。mp $44^{\circ}\sim 46^{\circ}\text{C}$; IR: 3500, 3080, 1640, 1410, 1155, 995, 920; NMR: 1.35(broad s, 16 H, ring- CH_2 -), 1.4~2.0(*m*, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{C}-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CHCl}$), 2.6(*s*, 1 H, -OH), 4.1 (*t*, 1 H, $-\text{CHCl}$), 5.0~6.2 (*m*, 3 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 分析値: C, 69.05; H, 9.87; Cl, 15.11%; $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{OCl}$ としての計算値: C, 68.69; H, 10.29; Cl, 14.48%。

2.5 5-シクロヘキサセノン (VII)

1,2-ジビニルシクロデカン-1-オール (V) (0.70 g) (3.0 mmol), ウンデカン (6.0 g) の混合物を 200°C に 4 hr 加熱した。ウンデカンを留去したのち残留油をポットスチルを用いて分子蒸留して $80^{\circ}\sim 100^{\circ}\text{C}/10^{-1}\text{ mmHg}$ で蒸発した 5-シクロヘキサセノン (VII) 0.50 g (収率 57%) を得た。このものはシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーで酢酸エチルを用いて純粋にすることができ、次のスペクトルデータを示した。IR: 1715, 1405, 965; NMR: 1.3(*s*, 18 H, ring- CH_2 -), 1.6 (*m*, 4 H, $\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ -), 2.3(*t*, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2$ -), 5.25(*m*, 2 H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); MS: $\text{M}^+=236$ 。分析値: C, 79.42; H, 13.27%。 $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ としての計算値: C, 79.16; H, 13.29%。

化合物 (V) のオキシコーブ転位反応を封管中および開管中無溶媒で行ったが、化合物 (VII) の収率はそれぞれ 16%, 5% であった。

2.6 1-ビニル-1,2-エポキシシクロデカン (VIII)

2-クロル-1-ビニルシクロデカン-1-オール (VI) 5.25 g (0.022 mol) をベンゼンに溶解し 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え 120°C で約 7 hr かくはんした。その後、常法通り処理し、4.5 g の粗製の化合物 (VIII) (純度 80%) を得た (収率 79%)。IR: 3080, 1640, 1410, 1260, 990, 920; NMR: 1.4(broad s, 18 H, ring- CH_2 -), 1.9(*t*, 2 H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}-$), 2.9(*t*, 1 H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}-$), 5.1~6.2(*m*, 3 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)。分析値: C, 80.59; H, 11.73%。 $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ としての計算値: C, 80.71; H, 11.61%。

2.7 2-エチリデンシクロデカノン (IX)

1-ビニル-1,2-エポキシシクロデカン (VIII) 3.6 g (0.0173 mol) にジメチルスルホキシド 10 ml, 三フッ化ホウ素エーテラート 5 滴を加え、かくはんしつつ $7.5\text{ hr } 90^{\circ}\text{C}$ に加熱した。反応混合物を大量の氷水に加えてからクロロホルムで抽出し、常法通り処理して粗製の化合物 (IX) 3.2 g を得た (収率 83%)。これをシリカゲルを用いた液体クロマトグラフィーによってベンゼン-ジクロルメタン=7:3 の混合溶媒を用いて (IX) を精製単離した。(IX) は次のスペクトルデータを示し、その構造が確認された。IR: 3050, 1670; NMR: 1.25(broad s, 16 H, ring- CH_2 -), 1.85(*d*, 3 H, $=\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.5(*m*, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ および $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$), 6.55(*q*, 1 H, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{C}$); MS: $\text{M}^+=208$ 。分析値: C, 79.88; H, 12.80%。 $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ としての計算値: C, 80.71; H, 11.61%。

2.8 2-エチリデンシクロデカノン (IX) とビニルマグネシウムクロリドの反応

2-エチリデンシクロデカノン (IX) 41.6 g (0.2 mol) とビニルマグネシウムクロリド (0.4 mol) のテトラヒドロフラン溶液を 0°C で常法通り反応させた。一晩放置後、塩化アンモニウム水溶液で加水分解した。常法通り処理後減圧蒸留して次の留分を得た。留分 (i): bp $\sim 123^{\circ}\text{C}/3\text{ mmHg}$, 収量 28 g; 留分 (ii): bp $123^{\circ}\sim 125^{\circ}\text{C}/3\text{ mmHg}$, 収量 10 g; 留分 (iii): bp $125^{\circ}\sim 135^{\circ}\text{C}/3\text{ mmHg}$, 収量 8 g; 残留物: 収量 2 g。留分 (i) は未変化の (IX), 留分 (ii), (iii) は (X) がそれぞれ主成分であった。留分 (iii) より分取ガスクロマトグラフィーにより純粋な 2-(1'-ブテン-3'-イル)-シクロデカノン (X) を単離した。このものは次の諸性質を示した。bp $130^{\circ}\sim 140^{\circ}\text{C}/3\text{ mmHg}$; IR: 1705, 990, 915; NMR: 1.0(*d*, 3 H, $\text{CH}_3-\text{CH}-$), 2.5(broad, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}-$ および $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.4(*s*, 18 H, ring- CH_2 -), 4.8~5.5 (*m*, 3 H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 分析値: C, 79.15; H, 12.94%。 $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$ としての計算値: C, 79.18; H, 13.29%。

化合物 (IX) と他の二、三のグリニャール試薬の反応を試みたが、いずれもグリニャール試薬の 1,4-付加物

Table-1 The reaction of 2-ethyliden-cyclododecanone (IX) with various Grignard reagents.

Grignard reagent R-	Yield of product (X) (%)	bp of product (X)	Yield of 1,4-adduct (XI) (%)
C ₂ H ₅ -	65	105~110°C/5 mmHg	3
<i>i</i> -C ₃ H ₇ -	70	120~125°C/5 mmHg	2
<i>n</i> -C ₃ H ₇ -	75	125~130°C/5 mmHg	2
<i>n</i> -C ₄ H ₉ -	70	130~140°C/5 mmHg	2
C ₆ H ₅ -	55	170~180°C/5 mmHg	1

が主反応生成物として得られた。これらの結果を **Table-1** に示す。

2・9 シクロドデセンエポキシド (XII) より 2-ビニルシクロドデカン-1-オール (XIII) の合成

シクロドデセンエポキシド (XII) 18.2 g (0.1 mol) のテトラヒドロフラン溶液 (50 ml) にビニルマグネシウムクロリド (0.50 mol) のテトラヒドロフラン溶液 200 ml を加え、窒素ふんい気下約 30 hr 還流した。塩化アンモニウム水溶液で加水分解し常法通り処理後、減圧蒸留して次の留分を得た。留分 (i) : bp ~90°C/11 mmHg, 収量 1.1 g; 留分 (ii) : 90~140°C/11 mmHg, 収量 7.8 g; 留分 (iii) : bp 140~165°C/6 mmHg, 収量 6.7 g; 残留物 8.5 g。留分 (i) はシクロドデセンその他の混合物, 留分 (ii) は (XII), 留分 (iii) は (XIII) が主成分であった。留分 (iii) を精留して純粋な (XIII) を得、次の性質を示した。bp 105~110°C/1 mmHg; IR : 3450, 3080, 1070, 995, 915; NMR : 1.4 (broad s, 18 H, ring -CH₂-), 1.6~2.1 (m, 2 H, -CH₂-C-OH), 2.2 (m, 1 H, CH₂-CH-CH=CH₂), 2.45 (s, 1 H, OH), 3.65 (m, 1 H, CH₂-CH-OH), 5~6 (m, 3 H, -CH=CH₂); 分析値: C, 80.15; H, 12.51%. C₁₄H₂₆O としての計算値: C, 79.93; H, 12.46%。

2・10 2-ビニルシクロドデカン-1-オール (XIII) の酸化による 2-ビニルシクロドデカノン (IV) の合成

化合物 (XIII) 10.5 g (0.05 mol), 氷酢酸 30 ml の混合物に、無水クロム酸 4 g, 氷酢酸 22 ml, 水 2.7 ml の混合物を 14°C でかくはんしつつ約 1 hr にわたり滴下した。さらに 2 hr, 14°C でかくはんを続けたのち一夜放置した。水 200 ml を加えイソプロピルエーテルで抽出した。エーテル溶液を炭酸カリウム水溶液, 水で洗浄した。常法通り処理し減圧蒸留して次の留分を得た。留分 (i) : ~120°C/4 mmHg, 収量 2.4 g; 留分 (ii) 120~132°C/4 mmHg, 収量 3.0 g; 残留物 3.0 g。留分 (i) は約 40%, 留分 (ii) は約 20% の目的物 (VI) を含んでおり、他の成分は大部分原料の (XIII) であった。

化合物 (IV) は留分 (i) より分取ガスクロマトグラフィーにより単離し、前述の方法で合成した標準の (IV) と比較して同定した。

3 結果と考察

シクロドデカノン (I) からは図式に示す方法で 5-シクロヘキサデセノン (VII) を合成した。すなわち (I) を塩素ガスで常法通り塩素化して 2-クロルシクロドデカノン (II) を収率 97% で得た。2-クロルシクロドデ

カノン (II) とビニルマグネシウムクロリドの反応をテトラヒドロフラン中で行い、得られた中間化合物 (III) を分解することなく直ちにジクロルメタン中でアルミニウムイソプロポキシドで処理して 2-ビニルシクロドデカノン (IV) を収率 60% で得た。本反応で化合物 (II) をビニルマグネシウムクロリドで反応させ常法通り加水分解すると 2-クロル-1-ビニルシクロドデカン-1-オール (VI) が 80% の収率で得られることから、化合物 (III) が化合物 (IV) 生成の中間化合物であると考えられる。なお、ごく最近、西野らにより著者らとほとんど同じ方法で化合物 (VII) の合成法が報告された⁵⁾。その方法によると化合物 (II) とビニルマグネシウムクロリドを 0°C で反応させついで約 15 hr 55°C に加熱すると一段階の反応で化合物 (V) が約 40% の収率で得られると報告している。著者らは化合物 (IV) を常法通りビニル化して 1, 2-ジビニルシクロドデカン-1-オール (V) とし、(V) をウンデカン中で熱コープ転位を行ってムスク様香気を有する 5-シクロヘキサデセノン (VII) を合成した。(VII) は IR, NMR, MS などによりその構造を確認した。

目的物 (VII) 合成の中間化合物 (IV) を得るために、(II) とビニルマグネシウムクロリドから得た (VI) を脱塩酸して 1-ビニル-1, 2-エポキシシクロドデカン (VIII) とし、(VIII) を異性化して (IV) を合成しようと試みたが、(VIII) の異性化ではビニル基の二重結合が共役の位置に移った 2-エチリデンシクロドデカノンが (IX) 主生成物として得られた。この化合物 (IX) にビニルマグネ

シウムクロリドを付加させてアルコール体 (XI) をつくり、ついで閉環して新しい環状化合物を合成しようと試みたが、(IX) とビニルマグネシウムクロリドの反応では 1,4-付加したと考えられる 2-(1'-ブテン-3'-イル)-1-シクロドデカノン (X) が主反応生成物として得られ、1,2-付加物の (XI) はほとんど得られなかった。他のグリニャール試薬を用いても主反応生成物は (X) と同様に 1,4-付加物のケトン体であった。

シクロドデセンエポキシド (XII) から図式の方法で

5-シクロヘキサデセノン (VII) の合成を試みた。すなわち 2-ビニル-1-シクロドデカノール (XIII) は (XII) とビニルマグネシウムクロリドとをテトラヒドロフラン中で還流することによって得た。ついで (XIII) の無水クロム酸による酸化によって低収率ではあるが (IV) を得ることができた。この (IV) をビニル化後、前と同様に化合物 (VII) に導くことができた。

(昭和 49 年 1 月 22 日受理)

文 献

- 1) G. Ohloff, J. Becker, K.H. Schlte-Elte, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 705 (1967)
- 2) A. Eschenmoser, D. Felix, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 708 (1967)
- 3) H. Nozaki, H. Yamamoto, T. Mori, *Can. J. Chem.*, **47**, 1107 (1969)
- 4) R.C. Cookson, P. Singh, *J. Chem. Soc. (C)*, 1477 (1971)
- 5) M. Nishino, H. Kondo, A. Miyake, *Chem. Letters*, **No. 7**, 667 (1973)
- 6) *Belg.* 622,059, Dec. 28, 1962; *Chem. Abstr.*, **60**, 1618 b (1964)
- 7) H. Normant, "Advances in Organic Chemistry, Method and Results", Vol. II, p. 1(1960), Interscience, New York