報 文

イソペンテニルメシチルオキシド並びにその
加水分解によるメチルヘプテノンの合成

大道弘昭・宮腰哲雄・斎藤鐘次郎

明治大学工学部工業化学科（神奈川県川崎市多摩区東三田 1-1-1）

Synthesis of Isopentenyl Mesityl Oxide and Its Hydrolysis
to Methylheptenone

Hiroaki OMICHI, Tetsuo MIYAKOSHI, and Shojiro SAITO

Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Meiji University
(1-1-1, Higashimita, Tama-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken)

Alkylation of mesityl oxide (7) with 1-chloro-3-methyl-2-butene (1) using potassium or sodium hydroxide in an aprotic solvent afforded a mixture of isopentenyl mesityl oxide, (4), (5) and (9) in 83% yield, which were hydrolytically decomposed to 6-methyl-5-hepten-2-one (3) in 95% yield in an autoclave.

1 緒 言

1-クロロ-3-メチル-2-ブテン (1) とアセトン (2) とから、直接アルキル化によって 6-メチル-5-ヘプテン-2-オン (3) (メチルヘプテノンと略称する) を合成する反応は、すでに工業的にも行われている反応であるが、3-イソプロペニル-6-メチル-5-ヘプテン-2-オン (4)、3-イソプロピリデン-6-メチル-5-ヘプテン-2-オン (5) [(4)、(5) 及び (9) をイソペンテニルメシチルオキシドと略称する]、3-イソペンテニル-6-メチル-5-ヘプテン-2-オン (6) などを副反応生成物として生成する¹⁾ (Scheme-1)。

Scheme-1

著者らはこれらの副反応生成物の利用について検討を加えてきたが、今回 (4) 及び (5) の逆アルドール反応によって (3) を得る方法について報告する。

(4) または (5) から逆アルドール反応によって (3) を得る試みは、すでに酸触媒による方法²⁾のほか、アルカリ触媒やアミン類の存在で行う若干の特許³⁾がある。し

かしながら、酸触媒による方法では、副反応のためにうまく進行しないことが報告されており、また特許では詳細が不明な点が多い。このため著者らはアルカリ触媒の存在下オートクレーブ中で加圧加熱する方法で分解を試みた。

(4) 及び (5) は、(1) とメシチルオキシド (7) とのアルキル化反応によって直接合成され、液安中ナトリウムアミドによる方法⁴⁾、相間移動触媒を用いる方法⁵⁾のほか若干の特許⁶⁾が見られる。著者らは水酸化アルカリを塩基として使用し、非プロトン性極性溶媒中で (1) と (7) との直接アルキル化反応により合成した (Scheme-2)。この際の反応条件についても併せて報告する。

Scheme-2

2 実 験

2.1 試 薬

(1) : イソプレンと濃塩酸とから文献¹⁾にしたがって合成した。bp 53.5~54°C/100mmHg, 純度 99% (GLC)。

(7) : ジアセトンアルコールに少量のリン酸を加え脱

水後分留して精製した。bp 128~129°C。4-メチル-4-ペンテン-2-オン (8) を 5% 含む (GLC)。

KOH 及び NaOH : 粉末状にして使用した。純度それぞれ 78.55%, 89.68% (滴定)。

その他の試薬は市販品をそのまま使用した。

2.2 (1) と (7) とのアルキル化反応

還流冷却器, 温度計, かきまぜ機を備えた三つ口フラスコに, 所定量の KOH, 水, 溶媒, (1) 及び (7) を加え, 60°C で所定時間かきまぜながら反応させた。反応後室温に冷却, 水 20 ml を加え, エーテルで抽出 (10 ml×2), 水洗 (10 ml), 硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥後, エーテルを留去し, 残部をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し, GLC によって分析し収率を求めた。

2.3 (5) の加水分解による (3) の合成

直径 2 cm, 長さ 9 cm の小さな円筒形ステンレス製オートクレーブ (内容積約 30 ml) に, 所定量の (5), 10% NaOH 及び溶媒を加え, 所定温度に一定時間静置して反応させた。反応後室温に冷却, 反応物をエーテルで抽出 (10 ml×2), 水洗 (10 ml), 硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥後, エーテルを留去し, 残部をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し, GLC によって分析し収率を求めた。

3 結果及び考察

3.1 (1) と (7) とのアルキル化反応

3.1.1 アルキル化反応生成物について

反応生成物のガスクロマトグラムの一例を Fig.-1 に示した。Fig.-1 に見られるように, 主反応生成物である (4), (5), (9) のほかに, かなり多数の副反応生成物を生ずる。

水を添加してアルキル化を行うと, (1) の加水分解生

Fig.-1 Gaschromatogram of the product.

成物である 3-メチル-2-ブテン-1-オール (10) ならびにそのアルキル化物である 3-メチル-2-ブテニルエーテル (11) のほか, 主反応生成物の一部が逆アルドール反応によって生じたと考えられる (3) などが副生する。

Rt 16 min 以上に現れるピークはいずれも MS において $M^+=234$ を示すところから, ジアルキル化物と推定されるが, 構造その他については検討中である。

3.1.2 (4) ⇌ (5) の異性化反応について

(4) 及び (5) は, 水酸化アルカリの存在下において急速に異性化する。この事実を Table-1 に示した。

Table-1 は, それぞれ純粋な (4) 及び (5) 1 g に, 0.1 g の KOH を加え, 60°C に保ったときの異性化の経時変化を GLC 分析により追跡したものである。

したがって, アルキル化に際して水酸化アルカリを (1) に対して過剰に使用すると, 反応の終末時において過剰の水酸化アルカリが存在する結果となり, (5) が主反応生成物として得られるものと推察される。

3.1.3 (4), (5) の生成比と反応時間との関係

Table-2 は, (4), (5) の生成比と反応時間との関係を示したものである。すなわち, (1), (7), KOH 及び水をそれぞれ 1 g ずつ使用し, ジメチルスルホキシド (DMSO) 5 ml を加えて 60°C でアルキル化を行ったとき, 反応時間をそれぞれ 5, 10, 20, 30 min で打ち切り, 所定の方法で処理した生成物を GLC により分析したものである。

Table-2 によれば, 収率にはさほど大差はないにもかかわらず, 反応の初期においては (4) が, また時間の経過とともに (5) が, 主反応生成物となっている。

Table-1 ならびに Table-2 の結果から, (1) と (7)

Table-1 Isomerization reaction between (4) and (5).

Time (min)	Distribution (%)			
	(4)		(5)	
	(4)	(5)	(4)	(5)
0	100	0	0	100
5	71	29	24	76
10	49	51	30	70
20	40	60	35	65
30	40	60	35	65
60	40	60	35	65

Table-2 Effect of the reaction time on the distribution of products.

Reaction time (min)	Yield (%)	Distribution (%)		
		(4)	(5)	(9)
5	50	71	24	5
10	54	30	65	5
20	54	26	68	6
30	57	27	68	5

Scheme-3

とのアルキル化反応においては、最初に (4) が生成し、ついで過剰の水酸化アルカリの存在下 (5) に異性化するものと推察される (Scheme-3)。

3.1.4 アルキル化の反応条件と収率との関係

Table-3 は、反応温度を 60°C として、アルキル化の反応条件とモノアルキル化物の収率との関係を検討したものである。

反応溶媒としては、DMSO とヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) がほぼ同程度の効果を示したが、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、メチルセロソルブ、アセトン、ベンゼンなどはほとんど効果は認められなかった。

反応系に水を添加すると、反応中水酸化アルカリの固化を防止し、かきまぜを容易にかつ均等に行える利点がある。しかし収率は若干低下する (Run 5, 7)。

(1) を過剰に使用した場合 (Run 3, 4) と (7) を過剰に使用した場合 (Run 5, 6) とでは、後者の方が若干収率が向上した。

(4) が主反応生成物として得られたのは、Run 3 と Run 9 とである。Run 3 では (1) を過剰に使用したため KOH がすべて消費され、3.1.2 で述べた異性化が起こらなかったものと推察される。これに対し、Run 9 で見られるように、HMPA を反応溶媒に使用したときは、常に (4) が主反応生成物として得られる事実から、この場合は HMPA の溶媒効果によるものと考えられる。

最もよい結果が得られたのは、Run 8 に見られるよう

に、NaOH を無水の状態で使用してアルキル化を行った場合で、収率 83% であった。

3.2 (5) の加水分解による (3) の合成

3.2.1 加水分解反応の概要

イソアミルメシチルオキシド (3-イソプロピリデン-6-メチル-2-ヘプタノン) のようなアルキルメシチルオキシド類を酸で加水分解して、メチルケトン類を合成する報告²⁾があるが、(5) を硫酸酸性水溶液で加水分解すると、多数の環化生成物が得られる⁷⁾。すでに 3.1.1 で述べたように、アルキル化の際の副反応生成物として少量の (3) が得られる事実は、一部モノアルキル化物の逆アルドール反応が起こったものと考えられる。このため水酸化アルカリを使用して (5) の加水分解を試みたが収率の向上が認められなかったため、オートクレーブを使用した。

水酸化アルカリを使用する加水分解反応では、生成物は主として (2) と (3) であって、副反応生成物はほとんど得られず、収率が低いときは未反応原料を回収した。溶媒として市販メタノールを添加して行くと、(3) の還元生成物である 6-メチル-5-ヘプテン-2-オールが数%副生したが、理由については現在検討中である。

3.1.2 で述べたように、(4) と (5) とは水酸化アルカリの存在で互いに異性化するもので、原料としては (4) または (5) のいずれを使用してもほぼ同じ結果が得られた。また 3.1 で述べたモノアルキル化物 (4)、(5) 及び (9) の混合物 [(9) 40% を含む] を原料として使用しても、好収率で (3) が得られ (9) は回収されなかった事実より、(9) も同様な条件で (3) に加水分解されるものと推察される。

(4) 及び (5) の加水分解は Scheme-4 のように進行するものと推定される。

3.2.2 加水分解の反応条件と収率との関係

Table-4 に加水分解反応の条件と収率との関係を示した。

3.2.3 反応温度と収率との関係

反応温度と収率との関係を求めたところ、Run 1~3

Table-3 Alkylation of mesityl oxide (7) with 1-chloro-3-methyl-2-butene (1).

Run	(1) (g)	(7) (g)	Alkali (g)	H ₂ O (ml)	Solvent (ml)	Temp. (°C)	Time (min)	Yield (%)	Product distribution (%)		
									(4)	(5)	(9)
1	1	1	KOH 1	1	DMSO 5	60	30	57	27	68	5
2	1	1	KOH 2	1	DMSO 5	60	30	62	28	70	2
3	2	1	KOH 1	1	DMSO 5	60	30	61	70	22	8
4	2	1	KOH 2	1	DMSO 5	60	30	65	29	69	2
5	1	2	KOH 1	1	DMSO 5	60	30	64	26	68	6
6	1	2	KOH 2	1	DMSO 5	60	30	73	26	69	5
7	1	2	KOH 1	0	DMSO 5	60	30	72	27	69	4
8	1	2	NaOH 1	0	DMSO 5	60	30	83	28	71	1
9	1	2	KOH 1	1	HMPA 5	60	60	63	57	38	5

Table-4 Hydrolysis of 3-isopropenyl-6-methyl-5-hepten-2-one (4) and 3-isopropyliden-6-methyl-5-hepten-2-one (5) to 6-methyl-5-hepten-2-one (3).

Run	(4) or (5) (ml)	10% NaOH (ml)	Solvent (ml)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	(5) 5	2	Me ₂ CO 1	200	12	5
2	(5) 5	2	Me ₂ CO 1	240	12	20
3	(5) 5	2	Me ₂ CO 1	260	12	85
4	(5) 5	2	Me ₂ CO 1	260	6	25
5	(5) 5	2	None	260	12	20
6	(5) 5	5	None	260	12	40
7	(5) 5	5	Me ₂ CO 1	260	12	95
8	(5) 5	5	MeOH 1	260	12	90 ^{a)}
9	(4) 5	5	THF 0.8	260	12	80

a) In this case, 6-methyl-5-hepten-2-ol (3%) was obtained as a by-product.

に示すように、200°C では 5%、240°C では 20% と低く、260°C で 85% に達した。このように (5) の加水分解反応は、260°C というかなり高い温度が必要である。

3・2・4 反応時間と収率との関係

反応時間と収率との関係は、Run 3 及び Run 4 にみられるように、6 h では 25% と低いが、12 h では 85% に達する。このように反応時間もかなり長時間が必要である。

3・2・5 アルカリの使用量ならびに溶媒の影響

水酸化アルカリのみで加水分解を行った場合、水酸化アルカリの使用量をふやすと収率は若干向上した (Run 5 及び 6)。しかしアルカリの使用量をさらにふやすと、重合物が増加し、収率は逆に低下する結果が得られた。

アセトン、メタノール、テトラヒドロフラン (THF) などの溶媒を少量添加すると、収率は飛躍的に向上した (Run 3・7・8 及び 9)。理由については不明であるが、(5) の水酸化アルカリ水溶液に対する溶解度が、これらの溶媒の添加によって増加するためではないかとも考えられ

る。

4 総 括

メシチルオキシド (7) はテルペン化合物の合成原料として古くより使用されてきた。筆者らはイソペンテニルメシチルオキシドを得る目的で、(1) と (7) とのアルキル化を非プロトン性極性溶媒中で行い、反応条件と収率との関係を検討し、収率 83% でモノアルキル化物 (4)、(5) 及び (9) を得ることができた。

一方、メチルヘプテノン (3) はテルペン化合物合成の重要な中間体であり、その合成は (1) と (2) とのアルキル化による方法でも行われている。したがって、その際副生する (4)、(5) 及び (6) の有効な利用法の開発も充分検討を要する問題であろう。

このような観点から、モノアルキル化物 (4)、(5) 及び (9) の (3) への変換を目的とし、水酸化アルカリの存在でオートクレーブ中で加水分解を行い、反応条件と収率との関係を検討した結果、収率 95% で (3) を得た。

(昭和 58 年 4 月 23 日受理)

文 献

- 1) 大道弘昭, 斎藤鐘次郎, 有合化, **28**, 54 (1970)
- 2) M. Matsui, T. Yoshida, *Agr. Biol. Chem.*, **28**, 105 (1964)
- 3) 例えば R.S. DeSimone, *US Pat.*, 3,976,700 (1977)
Rhône-Poulenc, S. A., *Fr. Demande*, 2,315,495 :
Chem. Abstr., **87**, 101946 q (1977)
S.T. Murayama, *US Pat.*, 4,153,634 (1979)
P.S. Gradeff, M.R. Angeles, *US Pat.*, 4,153,633 (1979)
- 4) M. Matsui, T. Yoshida, H. Mori, *Agr. Biol. Chem.*, **28**, 95 (1964)
- 5) Y. Fujita, F. Wada, T. Onishi, T. Nishida, *Chem. Lett.*, **1977**, 945
- 6) 例えばクラレ, 公開特許, 昭 49-25926; Kuraray, *US Pat.*, 3,983,175 (1977)
- 7) 茶谷道夫, 斎藤鐘次郎, 大道弘昭, 宮腰哲雄, 第 15 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集 (1971) p. 229