報 文

3-メチル-3-ブテニル=アセタートを原料とする
ジヒドロタゲトン、メントン及び関連化合物の合成

司 英 隆

豊玉香料株式会社 (東京都中央区日本橋本町 1-5)

Synthesis of Dihydrotagetone, Menthone, and Related
Compounds from 3-Methyl-3-butenyl Acetate

Hidetaka TSUKASA

Toyotama Perfumery Co., Ltd. (No. 5, 1-Chome,
Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo)

This paper describes the synthesis of dihydrotagetone (**3**), 4-methyl-6-(2-methylpropyl)-3, 4-dihydro-2*H*-pyran (**4**), dihydrorose oxide (**5**), menthone (**8**), and isomenthone (**9**) from readily available 3-methyl-3-butenyl acetate (**1**). The synthetic route is shown in **Scheme-1**. The pyrolysis reaction of 3, 7-dimethyl-5-oxooctyl acetate (**2**), obtained by a radical addition of 3-methylbutanal with (**1**), gave (**3**) in a 52% yield. This reaction was carried out by passing compound (**2**) through an electrically heated Pyrex tube packed with ceramic beads at 400~420°C. On using a silica-calcia or silica-alumina cat., (**4**) was obtained from (**2**) in a 49~62% yield.

Compounds (**8**) and (**9**) were prepared from 8-bromo-2, 6-dimethyl-4-octanone (**7**) by an intra-molecular alkylation reaction, in resulting a 60% yield. The alkylation reaction was carried out with powdered potassium hydroxide in the presence of a crown ether as a catalyst in benzene.

1 緒 言

ジヒドロタゲトン(2,6-ジメチル-7-オクテン-4-オン) (**3**) は *Tagetes glandulifera* の精油に含まれ¹⁾, タゲトン(2,6-ジメチル-5,7-オクタジエン-4-オン)と共に, この花の香を特徴づけている化合物である。このジヒドロタゲトンの合成法については多くの研究²⁾があり, 著者も先にメタクリルアルデヒド=ジエチルアセタールを原料とする方法について報告³⁾したが, 3-メチル-3-ブテニル=アセタート (**1**) を出発物質とする合成法はまだ知られていない。

一方, メントン (**8**) 及びイソメントン (**9**) は, ペパーミント等の精油に含まれ⁴⁾, メントールの合成原料としても重要な化合物である。これらの合成法についても多くの研究⁵⁾があるが, (**1**) を原料とする方法については報告されていない。

(**1**) はイソプレン工業において大量に生成し, 容易に入手できるので合成原料として有望な化合物と考えられるが, これの利用についてはあまり検討されていないようである。著者は前報⁶⁾で (**1**) を出発物質とするローズオキサイド及びジヒドロローズオキサイドの合成につい

て報告したが, この合成法における中間体の 3,7-ジメチル-5-オキソオクチル=アセタート (**2**) はゲラニオール等と同様の炭素骨格を有し, 2つの官能基をもつので, テルペン類を合成する上で有用な化合物と考えられる。そこで, この (**1**) の利用法について検討した結果, **Scheme-1** に示す新しいルートで (**3**), (**8**), (**9**) 及びロ

Scheme-1

ーズオキサイドの異性体である 4-メチル-6-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2 *H*-ピラン (4) など香料として有用なテルペン類を合成することができたので報告する。

2 実 験

2.1 分 析

ガスクロマトグラフは日立製 163 型を用い、カラムには FFAP 及び PEG-20 M を使用した。IR スペクトルは日立製 285 型により、NaCl セルを使用し、液膜で測定した。NMR スペクトルは日立製 R-24 型 (60 MHz) により TMS を内部標準とし、四塩化炭素溶媒中で測定した。

2.2 ジヒドロタゲトン (3) の合成

滴下漏斗、温度計及び冷却器を備えた内径 10 mm、長さ 1,000 mm の石英管に、粒径 3~4 mm の陶製ビーズ 23 g を充てんし、管内の圧力を 30~40 mmHg にした。外部より電気ヒーターで石英管を 400~420°C に加熱し、上記圧力を保ちながら、(2)⁶⁾ 21.4 g (0.1 mol) を 0.5 ml/min の速度で滴下した。反応混合物を 200 ml の 5% 炭酸ナトリウムの水溶液にそそぎ油層と水層とに分離し、水層はエーテルで抽出した。油層とエーテル層を合わせ硫酸ナトリウム(無水物)で乾燥したのち、エーテルを留去し残油を減圧蒸留して bp 83~87°C/30 mmHg の留分 8.2 g を得た。この留分のガスクロマトグラムは単一のピークを示し、下記分析結果及びこれらが既報³⁾ の値と一致したことより (3) 収率 (53%) であることを確認した。また、この反応では副生成物として (4) 0.2 g を得た。

(3) MS (*m/e*): 154 (M^+); IR (cm^{-1}): 1,710, 910; NMR ($\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$): 0.90 [6 H, d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J=7$ Hz], 1.70 (3 H, d, CHCH_3 , $J=6$ Hz), 1.20~1.80 [1 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.10~2.40 (4 H, m, CH_2COCH_2), 2.45~2.92 (1 H, m, CH_3CH), 4.70~5.20 (2 H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.45~6.10 (1 H, m, $\text{CH}=\text{CH}_2$)。

(4) MS (*m/e*): 154 (M^+); IR (cm^{-1}): 1,050; NMR ($\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$): 0.80~1.20 (12 H, m, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.20~2.50 [6 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$, CH_3CH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 4.00 (2 H, m, CH_2O), 4.40 (1 H, d, $\text{CHCH}=\text{C}$, $J=4$ Hz)。

元素分析値: C, 77.86%; H, 11.76%。C₁₀H₁₈O としての計算値: C, 77.87%; H, 11.76%。

2.3 4-メチル-6-(2-メチルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2 *H*-ピラン (4) の合成

2.2 と同様の装置を使用し、石英管に粒径 3~4 mm のシリカ・カルシア触媒 (日揮化学製) 6.0 g を充てんして、中の圧力を 30~40 mmHg に保った。外部より電

気ヒーターで石英管を 260~280°C に加熱し上記圧力で (2) 21.4 g (0.1 mol) を 0.5 ml/min の速度で滴下した。反応混合物を 2.2 と同様に処理し bp 73~75°C/27 mm Hg の留分 9.5 g を得た。この留分のガスクロマトグラムは単一のピークを示し、MS, IR 及び NMR スペクトルより (4) (収率 62%) であることを確認した。この反応では副生成物として 8-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-4-オクタノン (6) 1.0 g を得た。

(6) MS (*m/e*): 172 (M^+); IR (cm^{-1}): 3,400, 1,710; NMR ($\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$): 0.70~1.15 (9 H, m, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.30~1.90 [4 H, m, CHCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$], 1.98~2.45 (5 H, m, CH_2COCH_2 , OH), 3.50 (2 H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $J=7$ Hz)。

元素分析値: C, 69.72%; H, 11.73%。C₁₀H₂₀O₂ としての計算値: C, 69.72%; H, 11.70%。

2.4 ジヒドロローズオキサイド (5) の合成

(4) 15.4 g (0.1 mol), ラネーニッケル 0.5 g 及びメタノール 50 ml をステンレス製オートクレーブに入れ、オートクレーブを 45°C に加熱し、水素ガスを導入して 20 kg/cm² に加圧した。この圧力を保ちながら、1,000 rpm で 5 h かくはんし、その後室温まで冷却した。反応混合物より触媒を汙別したのち、メタノールを留去し、残油を減圧蒸留して bp 77~78°C/35 mmHg の留分 14.4 g を得た。この留分のガスクロマトグラムは 2 本のピークを示し、これらは前報⁶⁾ で得た標品とガスクロマトグラム保持時間, MS スペクトル, IR スペクトルが一致したので、それぞれ *cis*-及び *trans*-ジヒドロローズオキサイド (5) (収率 92%) であることを確認した。ここで得られた (5) のガスクロマトグラムのピーク面積による *cis*-体と *trans*-体の割合は 73 : 27 であった。

2.5 8-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-4-オクタノン (6) の合成

かくはん機、温度計及び還流冷却器を備えたフラスコに 10% 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml, (2) 21.4 g (0.1 mol) を入れ、6 h, 80~90°C でかくはんした。反応混合物を室温まで冷却したのち、油層と水層とに分離し、水層はエーテルで抽出した。油層とエーテル層を合わせ、硫酸ナトリウム(無水物)で乾燥したのちエーテルを留去し、残油を減圧蒸留して bp 79~80°C/2 mmHg の留分 14.8 g を得た。この留分のガスクロマトグラムは単一のピークを示し、MS, IR 及び NMR スペクトルより (6) (収率 86%) であることを確認した。

2.6 8-ブromo-2,6-ジメチル-4-オクタノン (7) の合成

かくはん機、温度計、滴下漏斗及び還流冷却器を備えたフラスコに、三臭化リン 19.2 g (0.072 mol), 乾燥ベンゼン 10 ml, 乾燥ピリジン 3.0 g を入れ、液温を-5~

0°C に保ちながら (6) 34.4 g (0.2 mol) 及び乾燥 ピリジン 1.0 g (全量で 4.0 g, 0.05 mol) の混合物を滴下した。滴下後 1 h 上記温度でかくはんを続けたのち、反応混合物を室温にし 15 h 放置した。生成したピリジンの塩を汙別してからベンゼンを留去し、残油を減圧蒸留して bp 83~84°C/2 mmHg の留分 26.3 g を得た。この留分のガスクロマトグラムは単一のピークを示し、下記分析結果より (7) (収率 56%) であることを確認した。

(7) MS(m/e): 235(M^+); IR(cm^{-1}): 1,710; NMR ($\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$): 0.80~1.20 (9 H, m, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.40~2.10 [4 H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$], 2.15~2.40 (4 H, m, CH_2COCH_2), 3.38 (2 H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $J=8$ Hz)。

2.7 メントン (8), イソメントン (9) の合成

かくはん機、温度計、還流冷却器及び滴下漏斗を備えたフラスコにベンゼン 100 ml, ジベンゾ-18-クラウン-6, 1.0 g (0.002 mol), 粉末水酸化カリウム 6.7 g (0.12 mol) を入れ、60°C で 1 h かくはんした。ついでこの中に (7) 23.5 g (0.1 mol) を徐々に滴下し、上記温度で 8 h かくはんをつづけた。反応混合物を室温まで冷却したのち飽和食塩水にそそぎ油層と水層とに分離し、水層はエーテルで抽出した。油層とエーテル層を合わせて硫酸ナトリウム(無水物)で乾燥後、エーテルを留去し残油を減圧蒸留して bp 80~84°C/15 mmHg の留分 9.3 g を得た。この留分のガスクロマトグラムは 2 本のピークを示し、これらをシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーで分離したのち各成分の分析を行った。下記分析結果及びこれらの値が文献⁷⁾と一致したので、これらはそれぞれ (8), (9) [(8) と (9) を合わせた収率, 60%] であることを確認した。ここで得られた (8) 及び (9) のガスクロマトグラムのピーク面積の比は 71 : 29 であった。

(8) MS(m/e): 154(M^+); IR(cm^{-1}): 1,700; NMR ($\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$): 0.80~1.10 (9 H, m, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.20~2.50 (9 H, m, $\text{CH} \times 3$, $\text{CH}_2 \times 3$)。

元素分析値: C, 77.87%; H, 11.76%。C₁₀H₁₈O としての計算値: C, 77.87%; H, 11.76%。

(9) MS(m/e): 154(M^+); IR(cm^{-1}): 1,700; NMR ($\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$): 0.80~1.10 (9 H, m, $\text{CH}_3 \times 3$), 1.20~2.50 (9 H, m, $\text{CH} \times 3$, $\text{CH}_2 \times 3$)。

元素分析値: C, 77.87%; H, 11.76%。C₁₀H₁₈O としての計算値: C, 77.87%; H, 11.76%。

3 結果と考察

ジヒドロタゲトン及びメントンは共に典型的なモノテルペンケトンとして知られている。これらの化合物を合成する方法については多くの報告があるが、3-メチル-

3-ブテニル=アセタートを原料として用いる合成法は検討されていない。

(2) の熱分解により (3) を得る反応では、400~420°C の反応温度が最適で、このときの収率は 53% であった。反応をこれより高い温度で行うと、多数の低沸点化合物が生成し、(3) の収率は低下した。これは高温のために (2) より酢酸が脱離するだけでなく、さらに分解が進むためと思われる。また、上記反応温度より低い温度で反応したときには、未反応の (2) が増大し (3) の収率は低下した。この反応は充てん剤にガラス製のビーズを使用しても同様に進行し、このときの収率は 48% であった。

ここで副生する (4) はローズオキサイドの異性体として知られ、Eschinashi 等によりローズオキサイドを合成したときの副生成物として報告⁸⁾されているが、この化合物を合成する方法についての報告はまだないようである。そこで、この (4) を収率良く合成する方法について検討した結果、充てん剤にシリカ・カルシア触媒を用い、260~280°C の温度で (2) を熱分解すると (4) が収率 62% で得られることが判明した。この反応は、シリカ・マグネシア触媒(日揮化学)やシリカ・アルミナ触媒(日揮化学)を用いても進行し、このときの収率はそれぞれ 55%, 49% であった。(4) は (2) のケトンがエノール化し、このエノールの水素が熱分解で酢酸として脱離した結果、生成するものと考えられる。(2) のエノールとしては次の (2a) 及び (2b) の 2 種類が考えられるが、(4) の環内の二重結合が環外に転移したテトラヒドロ-2 H-ピラン類が副生成物として認められなかったことより、この反応条件における (2b) の生成は (2a) に比べて非常に少ないものと推察される。また、この反応条件で副生する (6) は一度生成した (4) がさらに触媒の作用により開環したものと考えられる。

ここで得られた (4) をさらに水素添加することにより香料として有用な (5) を収率 92% で合成することができた。

(8) 及び (9) は反応に相間移動触媒を用いたり、DMSO 等の極性非プロトン溶媒の中で反応することにより合成することができた。これらの触媒や溶媒を使わないで反応を行うと、(3) 及び (4) が生成し (8) や (9) はほとんど得られなかった。これらの結果をまとめて Table-1 に示す。

Table-1 より (8) 及び (9) の合成における相間移動触媒の添加効果、溶媒の効果は明らかであり、なかで

Table-1 Preparation of menthone, isomenthone and 4-methyl-6-(2-methylpropyl)-3, 4-dihydro-2 *H*-pyran.

Catalyst	Solvent	Alkali	Yield (%) of (8)* and (9)*	Yield (%) of (4)*
Dibenzo-18-crown-6	Benzene	KOH(powder)	60	25
Dibenzo-18-crown-6	1, 4-Dioxane	KOH(powder)	48	28
Dibenzo-18-crown-6	THF	KOH(powder)	40	28
Dibenzo-18-crown-6	Methanol	KOH(powder)	Tr.	24
Dibenzo-18-crown-6	Water	KOH(powder)	Tr.	19
Dibenzo-18-crown-6	Benzene	NaH	33	37
Dicyclohexyl-18-crown-6	Benzene	KOH(powder)	49	26
18-Crown-6	Benzene	KOH(powder)	52	30
Tetramethylammonium chloride	Water	NaOH(50%)	18	32
Tetrabutylammonium bromide	Water	NaOH(50%)	40	32
Trioctylmethylammonium chloride	Water	NaOH(50%)	38	29
Benzyltributylammonium bromide	Water	NaOH(50%)	33	26
None	DMSO	KOH(powder)	27	33
None	DMF	KOH(powder)	26	38
None	HMPA	KOH(powder)	20	25
None	Benzene	KOH(powder)	0	5
None	Water	KOH(powder)	Tr.	12
None	Water	NaOH(50%)	Tr.	16

* (4) : 4-methyl-6-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-2 *H*-pyran, (8) : menthone, (9) : isomenthone,
Reaction temp. : 60°C, Reaction time : 8 h

も触媒としてクラウンエーテルを用いると良い結果が得られることがわかる。(8) 及び (9) の収率はクラウンエーテルの種類よりもむしろ反応に用いた溶媒により大きく変化した。一般にケトンとなりの活性メチレン基がアルキル化されるときには、中間体に金属エノレートが生成するといわれている。(7) のアルキル化反応では、中間体として (7a) 及び (7b) のような金属エノレートが生成するものと考えられる。これら (7a) と (7b) との間には平衡関係が存在し、この平衡は反応に使用する溶媒、アルカリ、触媒などの条件により大きな影響を受けることが知られている⁹⁾。

(7) の分子内アルキル化反応においては、(4) の環内の二重結合が環外に転移したテトラヒドロ-2 *H*-ピラン類の生成が認められなかったことより、主に (7a) より (4) ができるものと考えられる。通常ケトン類のアルキル化反応においては、C-アルキル化が優先し、(4) が生成するような O-アルキル化はめったに起こらないといわれている⁹⁾。しかし、この反応では 1 分子中に金属エノレート及び臭素原子が存在し、これらの間の距離が分子間の反応に比べて非常に近いために、(7a) が Wilcoxon 型の反応をして (4) となるものと推察される。

また、この反応の副生成物である (3) は (7) より臭化水素が脱離して生じたものと考えられる。

以上のように入手容易な原料である (1) から、ラジカル付加反応を用いて中間体 (2) を得、これより香料として有用な (3), (4), (5), (8) 及び (9) を合成することができた。本法は従来法の多くのように Wittig 反応や酸化反応を必要とせず、同一の原料より多くの化合物を合成できるので工業的にも興味ある方法と思われる。

(昭和 58 年 11 月 13 日受理)

文 献

- 1) T.G.H. Jones, T.B. Smith, *J. Chem. Soc.*, **27**, 2535 (1925)
- 2) 例えば O.P. Vig, K.L. Matta, M.S. Bhatia, R.C.A. Anand, *Indian J. Chem.*, **8**, 107 (1970)
渡辺昭次, 藤田 力, 須賀恭一, 稲葉昭彦, 斎田正之, 油化学, **28**, 54 (1979)
- 3) 司 英隆, 油化学, **31**, 615 (1982)
- 4) M.I. Goryaev, F.S. Sharipova, L.A. El' chibekova, F.M. Korovina, *Izv. Akad. Nauk Kaz. SSR, Ser. Kim.*, **27**, 66 (1977); *Chem. Abstr.*, **87**, 73221 d (1977)
- 5) 例えば R.V. Stevens, K.T. Chapman, H.N. Weller, *J. Org. Chem.*, **45**, 2030 (1980)
- 6) 司 英隆, 油化学 **32**, 42 (1983)
- 7) 日本香料協会編, “テルペンスペクトル集成”, 廣川 (1973) p. 134, p. 136
- 8) E.H. Eschinas, M.L. Cotter, *US Pat.*, 3,163,658 (1964)
- 9) 後藤俊夫, 江口昇次訳 “ハウス・最新有機合成反応” 廣川 (1972) p. 467