報 文

(+)ーリモネンから誘導される新しい香料の合成

野村 正人・高田 秀和・藤原 義人

近畿大学工学部工業化学科 (〒737-01 呉市広古新開 5-1-3)

Synthesis on the New Aroma Chemicals of Derivatives from (+)-Limonene

Masato NOMURA, Hidekazu TAKATA, and Yoshihito FUJIIHARA

Faculty of Engineering, Kinki University

(5-1-3, Koshinkai, Hiro, Kure-shi, 〒737-01)

(+)-2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)propionaldehyde (2) as a component of bulgarian rose oil and (+)-2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)allyl alcohol (3) were obtained by the oxidation of (+)-limonene (1) with lead tetraacetate. Using (2) and (3), new aromatic chemicals were synthesized.

The reaction of (2), (+)-2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)acrylaldehyde (5) with 1,1-dimethylhydrazine gave (+)-2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)propionitrile (6a) and (+)-2-(4-methyl-3-cyclohexenyl)acrylonitrile (6b), respectively, with yields of 72~75%. Acetals (9 a), (9 b), (9 c) and (9 d) were also obtained from (2) or (5) and trimethyl orthoformate or triethyl orthoformate.

α , β -Unsaturated carboxylic acid (10) was synthesized via the condensation of aldehyde (5) with malonic acid. Alcohol (11) and esters (12 a), (12 b) (carbon numbers are $C_{10} \sim C_{15}$) were synthesized from aldehyde (5) with $C_2 \sim C_3$ alcohols, and reduction with lithium aluminum hydride. These compounds were evaluated on the basis of their odor: (6 a), (10), (12 a) emitted an odor that would qualify them for use as flavor materials.

1 緒 言

最近の合成香料の進展には目ざましいものがある。合成香料は単体香料ともいわれ、香料の分類上天然香料に対応するものである。また、天然資源からの単離香料の不足をうめるだけではなく、一般に、特徴ある香調、低廉な価格あるいは安定性などから、調合香料や食品香料などの素材としていろいろな用途に使用されている。テルペン系炭化水素の合成香料への利用としては、例えばパルプ工業の発展により、松柏類に含有されるテレピン油の分留によって単離された2-及び2(10)-ピネンを利用して、種々の合成香料の研究が行われている^{1)~5)}。また、オレンジ油などのかんきつ類から分留によって単離された(+)-リモネン(1)の利用では、例えばZieglerらの有機アルミニウム化合物を触媒として用い、リモネンアルコールあるいは1-カルボンなどの合成香料を得る方法^{6)~7)}が開発されている。

著者らもさきに、(1)の四酢酸鉛による酸化反応で主成分として得られる(+)-8-ヒドロキシ-1-*p*-メンテ

ン-9-イル=アセタートの脱酢酸あるいは(+)-1-*p*-メンテン-8, 9-ジオールの脱水反応により、ローズ油の香気成分の一つである(+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)プロピオンアルデヒド(2)を収率良く簡便に合成できることを報告^{8)~9)}した。

そこで今回、このローズ系アルデヒド化合物(2)を出発物質として用い、Grignard反応、マロン酸縮合、 β -脱離反応など種々の方法により炭素数10~15付近のアルコール、ニトリル、アセタールあるいはエステル類などの新しい香料合成(Fig.-1)を求めるとともに、(2)を合成する際に副生する(+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)アリルアルコール(3)から誘導できる(+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)アクリルアルデヒド(5)についても、(2)と同様な香料合成の操作を行った。また、これら一連の合成した化合物についてにおい評価を行い、合成香料の素材として有望な化合物を見いだすことができたので報告する。

2 実 験

試 料

(+)-リモネン (1) は (株) 安原油脂工業製を使用し、他の試薬は市販品をそのまま使用した。

2・1 (1) から (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) プロピオンアルデヒド (2) 及び (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) アリルアルコール (3) の合成

(2) 及び (3) は既報の方法^{8), 9)} に準じて合成した。

(2) : bp 61~62°C/10 mmHg, $d_4^{25}=0.9403$, $n_D^{25}=1.4762$, $[\alpha]_D^{35}=+88.5^\circ$ (C=1, CHCl₃)。

(3) : bp 101~103°C/8.5 mmHg, $d_4^{25}=0.9729$, $n_D^{25}=1.4981$, $[\alpha]_D^{35}=+51.6^\circ$ (neat)。

2・2 (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)-1-プロパノール (4) の合成

還流冷却器 (上端に塩化カルシウム管を装置) 、滴下漏斗を付した 500 mL の四つ口フラスコに水素化アルミニウムリチウム 0.05 mol をとり、氷冷したのち乾燥したエーテル 50 mL に懸濁し、(2) 0.02 mol と乾燥し

たエーテル 20 mL の混合溶液を 1 h を要して滴下したのち、4 h 水浴上で還流した。反応終了後、常法のとおり後処理を行ったのち、生成物を減圧蒸留して (4) を収率 90% で得た。Table-1 に物理定数とにおい評価を示した。

(4) : IR (cm⁻¹) , 3350, 1040 (-OH); NMR δ ppm, 2.21 (1 H, s, -OH), 5.82 (1 H, m, -CH=)。

2・3 (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) アクリルアルデヒド (5) の合成

2・1 の項で得た (3) 0.02 mol をアセトン 200 mL に溶解し、内温 4°C 以下に保ちながら Jones 試薬 (CrO₃ : 濃 H₂SO₄ : H₂O=4 g : 0.6 mL : 5 mL) 2 mL を 1 h を要して滴下したのち、さらに 1 h かくはんした。反応終了後、生成物を減圧蒸留して (5) を収率 86% で得た。Table-2 に物理定数とにおい評価を示した。

(5) : IR (cm⁻¹) , 2680, 1695 (-CHO); NMR δ ppm, 5.48 (1 H, m, -CH=), 6.08, 6.32 (1 H, s, =CH₂), 9.68 (1 H, s, -CHO)。

Table-1 Physical constants and evaluation of the odor of (4)~(9 c)

Compound	bp (°C/mmHg)	d_4^{25}	n_D^{25}	Yield (%)	Odor Characteristics	Evaluation*
(4)	115~116/10	0.9328	1.4855	90	Pleasant, Rose minty	A
(6 a)	116~118/10	1.0124	1.5021	72	Weak, Peppermint	A
(7 a)	64~66/3	0.9182	1.4978	68	Weak, Spearmint	C
(8 a)	126~128/10	0.9182	1.4821	54	Pleasant, Woody	B
(8 b)	136~138/25	0.9401	1.4821	72	Weak, Woody	A
(9 a)	98~100/15	0.9271	1.4689	57	Pleasant, Rose	B
(9 c)	102~104/15	0.9342	1.4729	61	Pleasant, Rose	B ⁺

* Evaluation : A>B⁺>B (acceptable), C (not acceptable)

Table-2 Physical constants and evaluation of the odor of (3)~(12 c)

Compound	bp (°C/mmHg)	d_4^{25}	n_D^{25}	Yield (%)	Odor Characteristics	Evaluation*
(3)	101~103/8.5	0.9729	1.4981	30	Pleasant, Woody	B
(5)	87~ 90/15	0.9521	1.4684	86	Green note	A
(6 b)	122~124/10	0.9926	1.4989	75	Woody Floral	B
(7 b)	73~ 75/4	0.9286	1.4967	64	Green note	B
(8 c)	132~135/10	0.9309	1.4862	62	Green Floral	B
(8 d)	142~144/8	0.9621	1.4921	62	Milky	B
(9 b)	121~123/6	0.9467	1.4697	54	Floral	B
(9 d)	134~136/6	0.9572	1.4781	48	Sandalwood	C
(10)	(mp 108~110°C)			46	Fluty	A
(11)	142~144/5	0.9878	1.4961	92	Green	C
(12 a)	149~150/2	0.9921	1.4863	46	Anis	A
(12 b)	148~150/1	0.9762	1.4842	54	Fluty	B

* Evaluation : A>B (acceptable), C (not acceptable)

2・4 ニトリル (6) の合成 (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) プロピオニトリル (6 a) の合成例を示す。

2・1 の項で合成した (2) 0.2 mol と 1,1-ジメチルヒドラジン 0.2 mol の混合物を乾燥ベンゼン 300 mL に溶解したのち、理論量の水が得られるまで加熱還流した。反応液を冷却後、ヨウ化メチル 0.2 mol を加え、4 h 加熱還流した。ついで、0.1 M 水酸化ナトリウム-メタノール混合溶液を加えて加水分解を行った。反応終了後、常法のとおり操作し、減圧蒸留して (6 a) を収率 72% で得た。

同様に (5) から反応するニトリル (6 b) を合成し、それらの物理定数及びにおい評価を Table-1 及び 2 に示した。

(6 a) : IR(cm^{-1}), 2240($-\text{CN}$); NMR δ ppm, 1.31 (3 H, s, $-\text{CH}_3$), 1.42 (3 H, s, $=\text{CCH}_3$), 5.53 (1 H, m, $=\text{CH}-$)。

(6 b) : IR(cm^{-1}), 2240($-\text{CN}$); NMR δ ppm, 5.40 (2 H, m, $=\text{CH}_2$), 7.24 (1 H, m, $-\text{CH}=$)。

2・5 Grignard 反応によるカルボニル (7) の合成

(+)-3-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) -2-ブタノン (7 a) の合成例を示す。

0.025 mol のヨウ化メチルマグネシウム (0.6 g のマグネシウムと 3.5 g のヨウ化メチルから合成) を乾燥したエーテル 30 mL に加え、さらにこの溶液にベンゼン 10 mL に溶解した (6 a) 0.01 mol を加えたのち、3 h 加熱還流した。ついで、冷却した希塩化アンモニウム溶液を加えて加水分解を行ったのち、分離したベンゼン-エーテル層に 2 N 塩酸を加えて 1.5 h 還流した。反応終了後、常法のとおり操作し、減圧蒸留して (7 a) を収率 68% で得た。

同様な操作により (6 b) から (7 b) を合成し、それらの物理定数及びにおい評価を Table-1 及び 2 に示した。

(7 a) : IR(cm^{-1}), 1720($-\text{CO}$); NMR δ ppm, 1.71 (3 H, d, $J=4.8$ Hz, $-\text{COCH}_3$), 5.21 (1 H, m, $=\text{CH}-$)。

(7 b) : IR(cm^{-1}), 1720($-\text{CO}$); NMR δ ppm, 3.12 (3 H, s, $-\text{COCH}_3$), 5.41 (1 H, m, $-\text{CH}=$), 6.20 (2 H, m, $=\text{CH}_2$)。

2・6 Grignard 反応によるアルコール (8) の合成とそのアセチル化

(+)-3-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)-2-ブタノール (8 a) 及びアセテート (8 b) の合成を示す。

マグネシウム薄片 0.05 mol をエーテル (無水) 20 mL に加え、ヨウ化メチル 0.05 mol とヨウ素片 (25 mg) を加えてかくはんした。ついで冷却後、2・1 の項で合成した (2) 0.025 mol とエーテル 25 mL の混合溶液を滴下したのち 3 h 加熱還流した。反応終了後、50

mL の飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに、2 N 塩酸 50 mL を加えて加水分解した。常法のとおり操作したのち減圧蒸留して (8 a) を収率 54% で得た。

つぎに (8 a) 0.05 mol をピリジン (無水物) 30 mL に溶解したのち、無水酢酸 0.08 mol を加えて、内温 110~120°C で 3 h 加熱還流した。反応終了後、常法のとおり操作したのち、減圧蒸留して (8 b) を収率 39% で得た。

同様な操作により (5) から (8 c) 及び (8 d) を合成し、それらの物理定数及びにおい評価を Table-1 及び 2 に示した。

(8 a) : IR(cm^{-1}), 3400, 1040($-\text{OH}$); NMR δ ppm, 1.92 (3 H, s, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.21 (1 H, s, $-\text{OH}$), 2.91 (1 H, t, $>\text{CH}-$), 5.62 (1 H, m, $-\text{CH}=$)。

(8 b) : IR(cm^{-1}), 1740($-\text{CO}$), 1240($-\text{O}-$); NMR δ ppm, 1.72 (3 H, s, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.16 (3 H, s, $-\text{CO}-\text{CH}_3$), 2.48 (1 H, d, $J=6.2$ Hz, $>\text{CH}-$), 5.62 (1 H, m, $-\text{CH}=$)。

(8 c) : IR(cm^{-1}), 3350, 1090, 1060($-\text{OH}$); NMR δ ppm, 2.60 (1 H, s, $-\text{OH}$), 4.34 (1 H, d, d, $J=6.4$ Hz, $-\text{CH}<$), 4.95~5.22 (2 H, m, $=\text{CH}_2$), 5.54 (1 H, m, $-\text{CH}=$)。

(8 d) : IR(cm^{-1}), 1740($>\text{CO}$), 1240($-\text{O}-$); NMR δ ppm, 2.08 (3 H, s, $-\text{COCH}_3$), 4.68 (1 H, m, $-\text{CH}<$), 5.01~5.20 (2 H, m, $=\text{CH}_2$), 5.50 (1 H, m, $-\text{CH}=$)。

2・7 アセタール (9) の合成

アセタール化反応は、オルトギ酸メチルあるいはオルトギ酸エチルをメタノール中で強酸性イオン交換樹脂 (IR 120- H^+) を触媒下に反応する方法により行った。

2・7・1 (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) プロピオンアルデヒド=ジメチルアセタール (9 a) の合成

2・1 の項で合成した (2) 0.025 mol にオルトギ酸メチル 0.03 mol を溶解した無水メタノール溶液 50 mL を加えたのち、強酸性イオン交換樹脂 (IR 120- H^+) 15 mg を加え、2 h 加熱還流した。反応終了後、反応液をエーテル抽出したのち、 SiO_2 (0.2 mesh) のカラム (ϕ 1.5×30 cm) で処理し、ついで溶媒を留去したのち、常法のとおり操作し、減圧蒸留して (9 a) を収率 57% で得た。

同様な操作により (5) から (9 b) を合成し、それらの物理定数及びにおい評価を Table-1 及び 2 に示した。

(9 a) : IR(cm^{-1}), 1115~1080($-\text{O}-$); NMR δ ppm, 3.30 (6 H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 4.01 (1 H, q, $J=5.0$ Hz, $-\text{CH}<$), 5.36 (1 H, m, $-\text{CH}=$)。

(9 b) : IR(cm^{-1}), 1205, 1120($-\text{O}-$); NMR δ ppm, 3.24 (3 H, d, $J=12$ Hz, $-\text{OCH}_3$), 3.48 (3 H, d, $J=8$ Hz, $-\text{OCH}_3$), 4.16 (1 H, m, $-\text{CH}<$)。

Fig.-1

Fig.-2

2・7・2 (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)プロピオンアルデヒド=ジエチルアセタール (9c) の合成

(2) 0.025 mol とオルトギ酸エチル 0.03 mol を使用すること以外、2・7・1 の項に示した方法によって反応を行ったのち、減圧蒸留して (9c) を収率 61% で得た。

同様な操作により (5) から (9d) を合成した。それらの物理定数及びにおい評価を Table-1 及び 2 に示した。

(9c) : IR(cm^{-1}), 1115~1070(-O-); NMR δ ppm, 1.98(4 H, q, $J=8.4$ Hz, $-\text{CH}_2-\times 2$), 3.45(6 H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4.21(1 H, d.d, $J=2.4$ Hz, 2.6 Hz, $-\text{CH}<$), 5.36(1 H, m, $-\text{CH}=\text{}$)。

(9d) : IR(cm^{-1}), 1205, 1110(-O-); NMR δ ppm, 3.36(6 H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4.20(1 H, m, $-\text{CH}<$), 5.28(3 H, m, $-\text{CH}=\text{}$, $=\text{CH}_2$)。

2・8 マロン酸縮合による (+)-4-(4-メチル-3-シ

クロヘキセニル)-*trans*-2,4-ペンタジエン酸 (10) の合成

ピリジン(無水物) 50 mL に乾燥したマロン酸 0.3 mol を溶かし、これに 2・3 の項で合成した (5) 0.25 mol を加えた。反応はまず、25°C で 24 h、ついで 40~45°C でさらに 24 h、最後に 60°C で 3 h 加熱した。反応終了後、油分を冷却し、6 N 硫酸水溶液を加えて酸性部に有機層を集めて、水層は 100 mL ずつのエーテルで 3 回抽出し、有機層とエーテル抽出物を硫酸ナトリウム(無水物)で乾燥、溶媒を留去すると淡黄色の粗結晶が得られ、無水エタノールから再結晶し、(10) を収率 46% で得た。物理定数及びにおい評価を Table-2 に示した。

(10) : IR(cm^{-1}), 3400, 1700(-COOH); NMR δ ppm, 5.20(2 H, m, $=\text{CH}_2$), 6.32(1 H, m, $-\text{CH}=\text{}$), 7.46(2 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 9.93(1 H, m, -COOH)。

2・9 水酸化アルミニウムリチウム還元による (+)-4

-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)-*trans*-2,4-ペンタジエン-1-オール (11) の合成

2・8 の項で合成した (10) 0.01 mol と水素化アルミニウムリチウム 0.025 mol を用い、2・2 の項に示した (4) の合成と同一反応条件で反応を行ったのち、常法のとおり後処理を行い減圧蒸留して (11) を収率 92% で得た。物理定数及びにおい評価を Table-2 に示した。

(11) : IR(cm^{-1}), 3350, 1050(-OH); NMR δ ppm, 2.21(1 H, s, -OH), 4.36(2 H, s, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 5.16(1 H, m, $=\text{CH}-$), 5.32(1 H, m, $=\text{CH}-$), 5.76(3 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$)。

2・10 エステル (12) の合成

エステル化反応は、1) (10) をエタノールクロロメタン中で *p*-トルエンスルホン酸モノヒドラートを触媒として反応する方法、2) (10) をイソプロピルアルコールクロロメタン中で *p*-トルエンスルホン酸モノヒドラートを触媒として反応する方法により行った。

2・10・1 (+)-4-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)-*trans*-2,4-ペンタジエン酸エチル (12 a) の合成

2・8 の項で合成した (10) 0.05 mol とエタノール (無水物) 0.15 mol をクロロメタン 100 mL に溶解したのち、*p*-トルエンスルホン酸モノヒドラート (1 g) を加え、油浴上 80°C で 6 h 加熱した。反応終了後、油分を常法のとおり操作し、ついで減圧蒸留して (12 a) を収率 46% で得た。物理定数及びにおい評価を Table-2 に示した。

(12 a) : IR(cm^{-1}), 1705(-CO), 1110(-O-); NMR δ ppm, 3.20(2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.50(1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}$), 6.16~6.36(2 H, m, $=\text{CH}_2$), 7.48(1H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.02(1 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}-$)。

2・10・2 (+)-4-(4-メチル-3-シクロヘキセニル)-*trans*-2,4-ペンタジエン酸イソプロピル (12 b) の合成

(10) 0.05 mol とイソプロピルアルコール (無水物) 0.15 mol を用いて、2・10・1 の項に示した (12 a) の合成と同一反応条件で反応を行ったのち、常法のとおり後処理を行い減圧蒸留して (12 b) を収率 54% で得た。物理定数及びにおい評価を Table-2 に示した。

(12 b) : IR(cm^{-1}), 1695(=CO), 1190, 1180(-O-); NMR δ ppm, 4.28(1 H, m, $-\text{COCH}_2<$), 5.60(1 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}$), 6.20~6.48(2 H, m, $=\text{CH}_2$), 7.68(1 H, d, $J=8.2$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.24(1 H, d, $J=8.2$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-$)。

3 結果と考察

(+)-リモネン (1) の四酢酸鉛酸化反応では、主成分として (+)-1-*p*-メンテン-8,9-ジオールが、副成分として (+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) アリルアルコール (3) が得られる。その主成分を脱水すると

(+)-2-(4-メチル-3-シクロヘキセニル) プロピオンアルデヒド (2) が得られるが、(2) はブルガリヤ産ローズ油の成分の一つである。今回、この (2) と (3) を出発物質として、種々の方法によりアルコール、ニトリル、アセタール、エステル及びカルボン酸を合成し、それらにおい評価を実施した。その結果、*p*-メンテン骨格を有する (2) から誘導されるモノエン化合物と、*p*-メンタジエン骨格を有する (3) から誘導されるジエン化合物を比較すると、同じアルコール、ニトリル、アセタール類であってもにおい評価 (Table-1, 2) に著しい相違が認められた。調香師あるいはフレーバーリストによるにおい評価が良好な香料素材であると判断された化合物 (4) は (2) の還元生成物であり、その香気はハッカあるいはペパーミントなどの複合的な香りをただよわせ、ローズミンティー調である。ニトリル化合物 (6 a) は、1,1-ジメチルヒドラジンとの β -脱離反応により誘導されたものでありペパーミント調の香りを有し、また、*p*-メンテン骨格を有し (8 a) のアセテート体である (8 b) はサンダルウッド香料系の特徴あるウッディーノートをも有することが判明した。一方、(3) から誘導されたアルデヒド化合物 (5) は新鮮な青葉に似た香りのグリーンノート調を有し、マロン酸との縮合反応で得られた α -, β -不飽和カルボン酸 (10) はオレンジ、メロン、ピーチなどの果実の香りが複合したフルーティーな香りを有している。また、エチルエステル化合物 (12 a) はアニス系の香調を有しており、これらは香料素材として特に興味ある化合物としての評価を受けた。

このように、入手容易でしかも、安価な (1) を原料として比較的簡単な化学操作によりアルコール、アルデヒド、ケトン、酸、エステルなどの発香基を導入した炭素数 10~15 付近を求めることができた。また、今回誘導した化合物につき、合成香料としてのにおいと化学構造との関連性についても一部考察することができた。

(昭和 62 年 12 月 2 日受理)

文 献

- 1) J.P. Bain, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 638 (1946)
- 2) B.A. Arbuzov, L.A. Muxhamedova, *Izv. Akad. Nauk S.S.S.R.*, **1954**, 418
- 3) J.P. Bain (Glidden & Co.), *US Pat.*, 2,972,632 (1961)
- 4) L. Carroll King, H. Farber, *J. Org. Chem.*, **26**, 326 (1961)
- 5) E.H. Eschinazi (Givaudan & Co.), *US Pat.*, 3,019,265 (1962)
- 6) 檜垣寅雄編集: "Technical Report No. 31, 合成香料の最新技術", シーエムシー (1982) p. 22
- 7) E.E. Royals, S.E. Horne, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5856 (1951)
- 8) 野村正人, 藤原義人, 松原義治, 日化, **1978**, 1182
- 9) 野村正人, 藤原義人, 松原義治, 日化, **1979**, 305