ノ ー ト

3-ホルミルプロピオン酸メチルを用いる γ-ジャスモラク톤の合成

司 英 隆

豊玉香料株式会社 (〒103 東京都中央区日本橋本町 1-3-8)

Synthesis of γ-Jasmolactone from Methyl 3-Formylpropionate

Hidetaka TSUKASA

Toyotama Perfumery Co. Ltd.,

(1-3-8, Hon-cho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, 〒103)

The procedure for the synthesis of γ-jasmolactone from methyl 3-formylpropionate is presented, as shown in Scheme-1.

Methyl 7, 7-diethoxy-4-oxoheptanoate (2), prepared from methyl 3-formylpropionate (1) and acrylaldehyde diethyl acetal by radical addition reaction in a 64% yield, was converted to 7, 7-diethoxy-4-heptanolide (3) in 86% yield. The lactone (3) was treated with 1% acetic acid under reflux to give 6-formyl-4-hexanolide (4) in 86% yield, on which the Wittig reaction was subsequently conducted to give γ-jasmolactone (5) in 77% yield.

Methyl 6-formyl-4-oxohexanoate (6) was prepared from compound (2) by refluxing with 1% acetic acid in 82% yield. γ-Jasmolactone (5) was synthesized from compound (6) in the 55% yield, according to the published method⁵⁾.

1 緒 言

γ-ジャスモラク톤 (5) はジャスミン油¹⁾ やペパーミント精油²⁾ の中より見いだされた化合物で、これらの天然油の香気特徴づける重要な物質である。この化合物の合成法については多くの研究があり³⁾、著者も先に *cis*-4-ヘプテナルとアクリルアルデヒド=ジエチルアセタールとを原料とする方法について報告⁴⁾ した。今回、このアクリルアルデヒド=ジエチルアセタールをγ-ジャスモラク톤の側鎖合成に利用することを考え、これと3-ホルミルプロピオン酸メチル (1) とのラジカル付加反応について検討したところ、7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチル (2) が主生成物として得られることを知った。この (2) より Scheme-1 に示すような2つの新しいルートでγ-ジャスモラク톤を合成することができたので報告する。

2 実 験

2.1 分 析

Scheme-1

ガスクロマトグラフは、日立製 163 型を用い、カラムには PEG-20 M を使用した。IR スペクトルは、日立製 270-30 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 B (60 MHz) により TMS を内部標準とし、四塩化炭素あるいは重クロロホルム溶媒中で測定した。MS スペクトルは、日立製 M-80 B 型を用い 70 eV で測定した。

2.2 3-ホルミルプロピオン酸メチル (1) の合成

3-ホルミルプロピオン酸メチル (1) は、アリルマロ

ン酸メチルより文献⁵⁾の方法に従って合成した。

(1) : bp 80~82°C/15 mmHg ; IR (cm^{-1}) : 1750 ($\text{C}=\text{O}$) ; NMR (δ , CCl_4) : 1.25~2.00 (2 H, m, CH_2), 2.20 (2 H, d, $J=7$ Hz, CH_2), m 3.20 (6 H, s, OCH_3), 3.57 (3 H, s, CH_3CO), 4.28 (1H, t, $J=6$ Hz, CH) ; MS (m/e) : 88 (M^+-28).

2・3 7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチル (2) の合成

還流冷却器, かくはん機, 滴下漏斗, 温度計及び窒素ガス導入管を備えたフラスコに, (1) 116 g (1.0 mol) を入れ窒素気流下, 90~95°Cに加熱した。この中に (1) 81 g (0.7 mol), アクリルアルデヒド=ジエチルアセタール 39 g (0.3 mol) 及び過酸化ベンゾイル 3.0 g (12 mmol) の混合物を 3 h かけて滴下し, その後上記温度を保ちながら 6 h かくはんを続けた。反応混合物を室温まで冷却したのち, 5% 炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥した。次に, これを減圧蒸留して 7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチル (2) 47 g を得た (収率 64%)。

(2) : bp 200°C (oven)/3 mmHg (bulb to bulb) ; IR (cm^{-1}) : 1765 ($\text{C}=\text{O}$), 1745 ($\text{C}=\text{O}$) ; NMR (δ , CCl_4) : 1.12 (6 H, t, $J=6$ Hz, CH_3), 1.65~2.00 (2 H, m, CH_2CH), 2.27~2.90 (6 H, m, CH_2CO , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 3.20~3.60 (4 H, m, OCH_2), 3.62 (3 H, s, OCH_3), 4.42 (1 H, t, $J=6$ Hz, CHCH_2) ; MS (m/e) : 201 (6), 200 (5), 169 (14), 168 (7), 155 (39), 141 (18), 123 (33), 116 (15), 115 (2), 113 (28), 112 (6), 111 (12), 104 (5), 103 (100), 95 (18), 89 (6), 87 (11), 85 (52), 83 (8), 81 (27), 75 (53), 72 (2), 71 (11), 67 (15), 59 (27), 58 (13), 57 (74), 56 (11), 55 (55), 47 (73), 45 (22), 44 (9), 43 (25), 42 (8), 41 (15), 39 (11), 31 (41), 29 (97), 27 (58), 26 (8)。

元素分析値 : C 58.5%, H 9.1% ; $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5$ としての計算値 : C 58.5%, H 9.0%。

2・4 7, 7-ジエトキシ-4-ヘプタノリド (3) の合成

還流冷却器, 温度計, かくはん機及び滴下漏斗を備えたフラスコに (2) 24.6 g (0.1 mol), エタノール 60 mL を入れ, これに水素化ホウ素ナトリウム 2.4 g (0.06 mol) のエタノール溶液 40 mL を 20°C で滴下した。その後, 室温で 2 h かくはんを続けたのち反応混合物を 400 mL の飽和食塩水にそそぎ, 酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥後, 抽出溶媒を留去し, 残油を減圧蒸留して 7, 7-ジエトキシ-4-ヘプタノリド (3) 18.6 g を得た (収率 86%)。

(3) : bp 210°C (oven)/3 mmHg (bulb to bulb) ; IR (cm^{-1}) : 1785 ($\text{C}=\text{O}$) ; NMR (δ , CCl_4) : 1.15 (3 H, t, $J=7$ Hz, CH_3), 1.40~2.05 (4 H, m, CH_2), 2.10~2.65 (4 H, m, CH_2), 3.20~3.75 (4 H, m, OCH_2),

4.40 (2 H, br. s, CH) ; MS (m/e) : 171 (45), 125 (46), 107 (5), 104 (5), 103 (100), 97 (22), 85 (17), 83 (6), 79 (16), 75 (50), 72 (10), 69 (10), 58 (8), 57 (18), 55 (8), 47 (65), 45 (6)。

元素分析値 : C 61.1%, H 9.3% ; $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_4$ としての計算値 : C 61.1%, H 9.3%。

2・5 6-ホルミル-4-ヘキサノリド (4)

還流冷却器及びかはん機を備えたフラスコに (3) 10.8 g (0.05 mol), 1% 酢酸水溶液 50 mL を入れ 1 h 煮沸還流した。生成物は水に溶解するので反応混合物を室温まで冷却したのち, 反応液にジクロロメタン 30 mL を加えて水と共沸させ, Dean-Strak 型トラップを用いて水を除去した。残油を減圧蒸留して 6-ホルミル-4-ヘキサノリド (4) 6.0 g を得た (収率 85%)。

(4) : bp 220°C (oven)/3 mmHg (bulb to bulb) ; IR (cm^{-1}) : 1790 ($\text{C}=\text{O}$), 1735 ($\text{C}=\text{O}$) ; NMR (δ , CDCl_3) : 1.55~2.40 (4 H, m, CH_2), 2.45~2.90 (4 H, m, CH_2), 4.30~4.80 (1 H, m, CH), 9.80 (1 H, s, CHO) ; MS (m/e) : 114 (22), 99 (12), 98 (28), 96 (6), 86 (7), 85 (100), 73 (7), 70 (6), 68 (8), 60 (9), 57 (22), 56 (29), 55 (13)。

元素分析値 : C 59.2%, H 7.1% ; $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$ としての計算値 : C 59.1%, H 7.1%。

2・6 6-ホルミル-4-ヘキサノリド (4) より γ -ジャスモラクトン (5) の合成

還流冷却器及びかはん機を備えたフラスコにプロピルトリフェニルホスホニウム=プロミド 23.1 g (0.06 mol), ナトリウムアミド 2.4 g (0.06 mol), トルエン 50 mL を入れ, 6 h 加熱還流した。反応液を室温でしばらく放置し, 上層のトルエン層を窒素気流中, (4) 7.1 g (0.05 mol) のトルエン 30 mL 溶液に加え室温で 12 h かくはんした。反応後, 反応液を 100 mL の水にそそぎ, 油層は飽和食塩水で洗浄したのち硫酸ナトリウム (無水物) を用いて乾燥した。トルエンを留去してから残油にヘキサン 50 mL を加え抽出し, 抽出液を 0°C に冷却した。沈殿物を除いた後, ヘキサンを留去, 残油を減圧蒸留して γ -ジャスモラクトン (5) 6.5 g を得た (収率 77%)。ここで得られた (5) のスペクトルデータは先に報告⁴⁾した (5) のスペクトルデータとよく一致した。

2・7 6-ホルミル-4-オキソヘキサン酸メチル (6)

還流冷却器及びかはん機を備えたフラスコに (2) 24.6 g (0.1 mol), 1% 酢酸水溶液 150 mL を入れ, 1.5 h 加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却したのち酢酸エチルで抽出し, 抽出液は飽和食塩水及び 5% 炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後, 硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥した。抽出溶媒を留去し, 残油減圧蒸留して 6-ホルミル-4-オキソヘキサン酸メチル (6) 14.2 g を得た

(収率 82%)。ここで得られた (6) のスペクトルデータは、文献⁵⁾の値とよく一致した。

(6) : bp 180°C (oven)/3 mmHg (bulb to bulb); IR (cm⁻¹): 1780 (C=O), 1760 (C=O), 1720 (C=O); NMR (δ, CCl₄): 2.30~2.65 (4 H, m, COCH₂CH₂CO), 2.70 (4 H, s, COCH₂CH₂CO), 3.61 (3 H, s, OCH₃), 9.68 (1 H, s, CHO); MS (*m/e*): 144 (M⁺-28).

2・8 6-ホルミル-4-オキソヘキサン酸メチル (6) より γ-ジャスモラクトン (5) の合成

(6) を文献⁵⁾の方法に従って反応させ 4-オキソ-*cis*-7-デセン酸メチル (7) を得 (収率 62%), これより (5) を合成した (収率 88%)。

3 結果と考察

3-ホルミルプロピオン酸メチル (1) とアクリルアルデヒドとのラジカル付加反応で、7, 7-ジエトキシ-4-オキソヘプタン酸メチル (2) (収率 64%) を得、これより 2 種類の合成ルートで γ-ジャスモラクトン (5) を合成した。第一のルートは、(2) を水素化ホウ素ナトリウムで還元して 7, 7-ジエトキシ-4-ヘプタノリド (3) (収率 86%) を得、これを 1% 酢酸水溶液と煮沸することにより 6-ホルミル-4-ヘキサノリド (4) (収率 85%) とし、さらに、この (4) と Wittig 試薬とを反応して (5) (収率 77%) を合成する方法である。この方法における中間体 (3) より (4) を得る反応では、1% 酢酸水溶液を用いたときが最も良い結果が得られ、希硫酸あるいは希塩酸を用いたときには多数の副生成物が確認された。また、化合物 (4) は水に非常に良く溶けるので、反応液より (4) を溶剤を用いて抽出することはできなかった。そこで反応液にジクロロメタンを加え、反応液中の水をジクロロメタンと共沸させて除去した。以上のような γ-ジャスモラクトンの合成法は文献に記載されてい

ない新しい方法である。第二のルートは、(2) を 1% 酢酸水溶液と煮沸することにより 6-ホルミル-4-オキソヘキサン酸メチル (6) (収率 82%) を得、これより (5) を合成する方法である。ここでの中間体 (6) の合成法については 1-ニトロプロパンとアクリル酸メチルとを原料とする方法が報告⁵⁾されているが、本法のようにラジカル付加反応を用いる方法は知られていない。

γ-ジャスモラクトンの収率は第二の (6) を経る合成法よりも第一の (3) を経る合成法の方が良く、化合物 (2) よりの収率は、それぞれ 45%, 56% であった。これは、(6) より (7) を得る反応においては、Wittig 試薬がアルデヒドばかりではなく 1 部がケトンとも反応するのに対し、(4) より (5) を得る反応においては、Wittig 試薬がアルデヒドのみと反応するためと思われる。したがって、γ-ジャスモラクトンの合成法としては、(6) を経る第二の合成ルートよりも (3) を経る第一の合成ルートの方がすぐれていると考えられる。

[平成元年 (1989) 5 月 27 日受理]

文 献

- 1) E.T. Theimer, "Fragrance Chemistry" Academic Press, London (1982) p.358
- 2) K. Takahashi, T. Someya, S. Murai, T. Yoshida, *Agric. Biol. Chem.*, **44**, 1535 (1980)
- 3) P. Dubs, *Swiss Pat.*, 586,179 (1977); P. Dubs, R. Stüssi, *Helv. Chim. Acta*, **61**, 990 (1978); 渡辺昭次, 藤田 力, 須賀恭一, 田中規生, 生原道夫, 油化学, **29**, 196 (1980); I. Matsuda, S. Murata, Y. Izumi, *J. Org. Chem.*, **45**, 237 (1980); Y. Naoshima, T. Morita, S. Wakabayashi, S. Hayashi, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 2639 (1981); T. Yoshida, S. Saito, *Yukagaku*, **32**, 82 (1983)
- 4) 司 英隆, 油化学, **36**, 362 (1987)
- 5) 宮腰哲雄, 油化学, **37**, 19 (1988)