シクラメンアルデヒド及び関連物質の合成 (第 3 報)

2-Oxo-3-methyl-4-cyclohexylbutane, 2-Oxo-3-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl) butane 及び 2-Methyl-5-isopropyl- α -methylhydrocinnamaldehyde の合成

新 谷 誠 之 (丸見屋ミツワ化学研究所)

昭和 29 年 10 月 13 日 受理

Studies on the Preparation of Cyclamen Aldehyde and its Related Compounds. Part 3.

Syntheses of 2-Oxo-3-methyl-4-cyclohexylbutane, 2-Oxo-4-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl) butane and 2-Methyl-5-isopropyl- α -methylhydrocinnamaldehyde

By S. SHIN'YA (Mitsuwa Chemical Laboratory, Marumiya Co., Tokyo)

著者は第 1 報⁽¹⁾に於て、アセト酢酸エチル法により α -methylhydrocinnamic acid 及び *p*-isopropyl- α -methylhydrocinnamic acid を合成せる際、副反応物として、2-oxo-3-methyl-4-phenylbutane (I) 及び 2-oxo-3-methyl-4-(4-isopropylphenyl) butane (I') を得たことを報告したが、今回はそれらのものより、Fig. 1 に示される反応により、2-oxo-3-methyl-4-cyclohexylbutane (III) 及び 2-oxo-3-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl) butane (III') の合成を試み、その香気を検討した。

Fig. 1. Diagram of the synthetic method for 2-oxo-3-methyl-4-cyclohexylbutane and 2-oxo-3-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl) butane

III' に就ては既に Fig. 2 の如き径路により合成され、東印度産白檀油の香りを有すると報告されている⁽²⁾。

Fig. 2. Diagram of the synthetic method for 2-oxo-3-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl)-butane from cuminal and methylethylketone

又以上の実験に併せて *p*-cymene (IV) をクロルメチル化して得た 2-chloromethyl-*p*-cymene (V) より出発し、第 1 報にて報告したアセト酢酸エチル法により、2-methyl-5-isopropyl- α -methylhydrocinnamic acid (VII) を合成し、更に thionylchloride により酸クロリド (VIII) とし、ROSEMUND reduction により 2-methyl-5-isopropyl- α -methylhydrocinnamaldehyde (IX) なる cyclamen aldehyde 類似の構造を有する新物質を合成し、その香気を検討した。

以上の結果を纏めて、ここに第 3 報として報告する。

Fig. 3. Diagram of the synthetic method for 2-methyl-5-isopropyl- α -methylhydrocinnamaldehyde

とより、第 2 級アルコール (II) なることを認めた。

2-(II) $\rightarrow$ (III) アルコール (II) 20 g. を氷醋酸 100 cc. にとかした溶液に、 CrO_3 20 g. の 80% 醋酸溶液を 16~21° にて攪拌しながら滴下した。滴下終了後暫時室温で攪拌したる後、水で稀釈し、エーテル抽出して得られた酸化物を蒸溜し、b. p. 99~101°/13 mmHg; n_D^{20} , 1.4560 のケトン (III) 16.4 g (収率, 83.0%) を得た。このものは SCHIFF 試薬と呈色反応せず、semicarbazone (m. p. 122°) の分析値は Found: N 18.45. Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ON}_3$: N 18.50%。

なおケトン (III) は弱い香気を有する無色の液体で、香料としては無価値であつた。

3. (I') $\rightarrow$ 2-hydroxy-3-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl)-butane (II') ケトン (I') (b. p., 126~129°/4 mmHg; n_D^{20} , 1.4992) 37 g., エタノール 100 cc, 及び 9 g. のニッケル・アルミニウム合金より "W-5" の方式で展開して製した触媒をオートクレープに容れ、水素初圧 126 kg/cm², 162~174° にて 8.5 時間還元した。触媒濾別及び溶媒を溜去して得た還元物 36.4 g より b. p. 125°/4 mmHg の第 2 級アルコール (II') 3.7 g (収率 87.5%) を得た。 n_D^{20} ; 1.4680; n_D^{25} ; 1.4687; d_4^{25} =0.88811; 分子屈折 (M. R.), 66.4 (計算値 66.2) また acetate は b. p. 129~132°/7 mmHg; n_D^{25} , 1.4595; D_4^{25} , 0.8991, M. R., 77.30 (理論値, 75.54)。

4. (II') $\rightarrow$ (III') アルコール (II') 30 g を氷醋酸 100 cc に溶した溶液に攪拌しながら CrO_3 14 g を含む 80% 醋酸溶液 54 g を 20~30° で滴下、更に 1 時間室温で攪拌後、水中に投じエーテル抽出して、酸化物 29.6 g を得た。これを減圧蒸溜により精製し b. p., 112~4°/4 mmHg のケトン (III') 20.4 g (収率 69%) を得た。 n_D^{20} 1.4610; n_D^{25} 1.4601; d_4^{25} 0.89315; M. R., 64.4 (計算値 64.6); 2, 4-dinitrophenylhydrazone: m. p. 86°; semicarbazone (m. p. 132°) の分析値は次のように計算値と一致した。 Found: N 15.75; Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{ON}_3$: N 15.61. 得られたケトン (III') は僅に黄色を帯びた透明液体で、その香気は白檀油に類似しているとは断言出来ないが、vetiver 油にやや類似した木香型の特徴を示し興味深く思われた。

5. (IV) $\rightarrow$ (V)⁽⁴⁾ *p*-Cymene (b. p. 173~6°) 470 g, paraformaldehyde 57 g, 無水塩化亜鉛 (市販品を熔融して、冷後粉碎したもの) 57 g の 3 者を混じ、能率良く攪拌しながら、乾燥塩酸ガスを急激に通じた。この間液温は 60° 迄上昇した。ガスの吸収が止んだなら、分液ロウトで下層を分け、エーテルを加えて水、炭酸ソーダ水、さらに水で洗い、乾燥後脱エーテルにより得た油分を分別蒸溜して、b. p. 111~114°/10 mmHg; n_D^{20} , 1.5123 の 2-methyl-5-isopropylbenzylchloride 132.5 g (収率: 40.4%) を得た。なお同時に回収 *p*-cymene 259 g 及び高沸点部 (b. p. 152~7°/12 mmHg) 37.6 g も得られた。

6. (V) $\rightarrow$ ethyl methyl-(2-methyl-5-isopropyl)-benzylacetoacetate (V) 金属ナトリウム 11.5 g (0.5 グラム原子) を無水エタノール 120 g. にとかした溶液に ethyl methylacetoacetate (b. p. 73°/14 mmHg; n_D^{20} 1.4212) 72 g (0.5 モル) を加え、微沸せしめながら 86 g (0.5 モル) のクロルメチル化合物 (V) を滴下せしめた後、アルカリ性を示さなくなる迄加温及び攪拌を続け、次に水で稀釈し、分離した油分をエーテル抽出

1. (I) $\rightarrow$ 2-Hydroxy-3-methyl-4-cyclohexylbutane (II) ケトン (I) (b. p., 112~7°/13 mmHg, n_D^{20} , 1.5050) 81 g (0.5 モル) と、ニッケル・アルミニウム合金 9 g を W-5⁽³⁾ の方式の従つて展開して製したニッケル触媒を高圧還元用振盪式オートクレープに容れ、水素初圧 118 kg/cm², 175~185° にて 6 時間還元した。オートクレープ内容物は触媒を濾別後、減圧蒸溜により精製し、b. p. 112~5°/13 mmHg; n_D^{20} =1.4662 の無色液体 75.6 g (収率: 88.9%) を得た。acetate: b. p. 118~120°/16~17 mmHg; n_D^{20} , 1.4517; 酸化価 263.86 (計算値 264.15)。また 2 に於て CrO_3 酸化によりケトン (III) を与えるこ

した。抽出物 113 g. このものは蒸溜により精製することなく、直ちに次の反応に用いた。

7. (VI) → (VII) エステル (VI) 58 g (0.2 モル) を KOH 23 g (0.41 モル) を含むその 10% エタノール溶液に加え、4 時間煮沸して鹼化せしめた後、第 1 報にて述べた操作により粗カルボン酸 42.1 g (収率 95.6%) と粗ケトン 3.8 g (7.0%) を得た。同様に 20% KOH 水溶液で鹼化した場合は、粗カルボン酸収率 90.5%、粗ケトン 11.2% であり、いずれの場合も高収率でカルボン酸が生じた。即ちエステル (IV) は第 1 報に於て報告した ethyl benzylmethylacetoacetate 及び ethyl cuminylmethylacetoacetate に比較して、極めて acidic hydrolysis を起し易い性質を示した。

粗カルボン酸 (80.9 g) より減圧蒸溜により b. p. 155~8°/3 mmHg; N. V. 252.32 (計算値 255.03) のカルボン酸 (VII) 68.3 g を得た。

粗ケトン (8.5 g) より b. p. 119~124°/15 mmHg; n_D^{25} 1.4927 の液体 6.7 g を得たがこのものは 2-oxo-3-methyl-4-(2-methyl-5-isopropylphenyl) butane と推定される。

8. (VII) → (VIII) カルボン酸 55 g と thionylchloride 90 g を湯浴上で、ガスの発生が止む迄加温し、減圧下過剰の thionylchloride を除き、次に減圧蒸溜を行つて、b. p. 134~144°/7 mmHg の酸クロリド (VIII) 50.4 g (収率 84.5%) を得た。酸クロリドはエーテル中アニリンと反応し、m. p. 112~3° の anilide を生じ、その分析値は Found: N 4.72; Calcd. for $C_{20}H_{23}ON$: N 4.74% で良く一致した。

9. (VIII) → (IX) 攪拌機、還流冷却器、水素ガスの通入管を備えた 500 cc 三口フラスコに脱水 xylene 200 g, 5% Pa-BaSO₄ 触媒⁽⁵⁾ 8.4 g 及び quinoline-sulfur⁽⁶⁾ 8 mg を含有する、その xylene 溶液 0.8 cc を容れ、最初還流冷却器の上部に冷却管を接続し、フラスコを油浴中で加熱して xylene 22 g を溜出せしめ、装置内を脱水した。次に酸クロリド (VIII) 49 g をフラスコ中に加え、微沸、攪拌しながら、水素ガスを約 110 cc/分の速さで通入した。発生する塩酸ガスは還流冷却器の上部を経由して、一定量の蒸溜水中に吸収させ、適時その一定量を採取して 1N NaOH 液で滴定し、発生した塩酸量を調べたが、還元開始後 6.5 時間で計算量の 84% に達し、反応を中止した。

反応液は触媒を濾別後 xylene を溜去して得られた油分を酸性亜硫酸ソーダ液と処理し、附加物の結晶を濾別し、ベンゾールで洗つて、次にフォルマリン液と加温してアルデヒドを分離した。これよりエーテル抽出して得られた粗アルデヒドは減圧蒸溜により精製し、b. p. 139~141°/12 mmHg; n_D^{25} 1.5053 の無色液体 17.5 g (収率 41.8%) を得た。このものの semicarbazone は m. p. 115° を示し、分析値は次の如く計算値と一致したので、求むるアルデヒド (IX) なることを確認した。Found: N 15.97; Calcd. for $C_{16}H_{23}ON_3$: N 16.09%。

なおアルデヒド (IX) は hydrocinnamaldehyde に類似した香気を有するが、特徴ある香気を有せず、人造香料としての価値は認められなかつた。

終りに臨み終始御指導を賜つたミツワ化学研究所小平勲博士、佐橋佳一博士、中山昭彦博士、本研究の発表を許可された工場長江崎平八氏に謝意を表し、併せて分析に種種御便宜を図つて下さつた東京大学農学部農芸化学科佐木研究室田村三郎、石井義郎両氏に感謝致します

(1) 新谷: 農化, 29, 91 (1955).	(4) BLANC: <i>Bull. soc. chim. France</i> [4] 33, 318 (1923); <i>Chem. Zentr.</i> , 1923, I. 1571.
(2) J. R. BYERS Jr.: <i>American Perfumer</i> , 49, 483 (1947); <i>C. A.</i> , 41, 4614 (1947).	BART <i>Compt. rend.</i> , 186, 373.
(3) A. A. PAVLIC and H. ADKINS: <i>J. Amer. Chem. Soc.</i> , 68, 1471 (1946).	(5) E. B. HERSHEER and J. CASON: <i>Organic Synthesis</i> , 21, 84 (1941).

Summary

In the present study, the author prepared 2-oxo-3-methyl-4-cyclohexylbutane (III), 2-oxo-3-methyl-4-(4-isopropylcyclohexyl)-butane (III') and 2-methyl-5-isopropyl- α -methylhydrocinnamaldehyde (IX) by the synthetic methods shown in Fig. 1 and 3.

Among the three compounds, only the ketone (III') had a characteristic odor of vetiver-type.