(昭和 44 年 8 月 8 日受理)

メチルヘプテノンの合成

大 道 弘 昭*・斎 藤 鐘 次 郎*

Preparation of 2-Methylhept-2-en-6-one

Hiroaki ŌMACHI* and Shōjirō SAITO*

Various processes for the preparation of 2-Methylhept-2-en-6-one by the condensation of prenyl halides and acetone in the presence of an alkali hydroxide were studied. It was found that the yield of the methylheptenone was improved by the addition of dimethyl sulfoxide, dimethylformamide or potassium iodide.

Several by-products separated were identified to be 1,1-diisopentenylacetone, isopentenyl α -mesityl oxide and isopentenyl β -mesityl oxide.

I. 概 要

塩化プレニル (PC), 臭化プレニル (PB) などのプレニルハライド類とアセトンとをカセイアルカリの存在で縮合しメチルヘプテノン (MH) を得る反応について研究した。カセイアルカリとして水酸化ナトリウムを用いたときメチルヘプテノンはほとんど得られないが, 溶剤としてジメチルスルホキシド (DMSO) やジメチルホルムアミド (DMF) を使用するか, ヨウ化カリウムやヨウ化ナトリウムなどのヨウ化物を添加すると MH の収率が著しく向上することがわかったので, 反応条件と MH の収率との関係ならびに副反応生成物について検討を加えた。

II. 緒 言

ビタミンAや各種のモノテルペン化合物の合成中間物として重要なMHについては古くから多数の合成法が報告されており, 工業化もおこなわれている。これらの合成法のうち, PCとアセトンとをカセイアルカリの存在

で直接に縮合させてMHを合成する方法が特許¹⁾にみられる。これは一応, [1] 式のような反応式で示され,

MHの収率は水酸化カリウム (KOH) で 43%, 水酸化ナトリウム (NaOH) では 20% と記載されている。

著者らは, 副反応が予想される反応にもかかわらず文献記載の沸点範囲 (反応生成物を分留し, 第2留分 bp 60°C/11mmHg~70°C/11mmHg, 第3留分 bp 66°C/7mmHg~70°C/7mmHg はいずれも IR スペクトルによりMHであったと報告してある) が広いことに疑問をもち追試したところ, 生成物のガスクロマトグラムから, かなり多数の副反応生成物がみられ, 実際のMHの収率はKOHでは 35%, NaOH では 5% 以下であることがわかった。

しかし, イソプレンにハロゲン化水素を付加して得られるプレニルハライド類とアセトンとを安価な水酸化アルカリを使用して一工程でMHを得る方法は, 工業的には有利な方法とも考えられるので検討を加えた。なお, PCとアセトンとを直接縮合させてMHを得る方法としては縮合剤に液相中ナトリウムアミドを使用して収率 10.7%でMHを得た報告²⁾がある。

* 明治大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Meiji University. ()

III. 実験方法

1. 試薬 PC および PB : 文献^{3,4)} にしたがって合成した。純度はガスクロマトグラフ分析⁵⁾の結果、それぞれ 95% であった。

粉末状 KOH および NaOH : 工業用フレーク状のものをボールミルで粉砕し、そのまま使用した。ただし必ずしも粉末状にする必要はなくフレーク状のものでも使用できた。中和滴定法で、粉末状 KOH および NaOH の純度はそれぞれ 98.3, 93.7% であった。

アセトン, DMSO, DMF : ガスクロマトグラフでチェックし、良質の市販品をそのまま使用した。

ヨウ化カリウム, ヨウ化ナトリウム : 市販品をそのまま使用した。

2. 実験操作 かきまぜ機, 温度計, 還流冷却器をそなえた 200ml 三ッロフラスコに、一定量の PC, アセトン, 溶剤などを入れ、粉末状水酸化アルカリの一定量を 3 回に分けて一定温度で約 10 分間で加えた。添加後、一定温度に一定時間かきまぜをつづけ、30°C に冷却、水 100 ml を加えて上層の油状物を分離した。水層を酢酸で中和し、エーテル抽出し、エーテルを留去して得られた油状物を合せて同容の水で 2 度水洗し、無水炭酸カリウムで乾燥後、減圧蒸留した。

3. 分析法

i 減圧分留法 粗生成物を小分留管を使用して減圧蒸留し、bp 58°C/10mmHg~62°C/10mmHg 留分を集めて MH 留分とし収率を求めた。

ii. ガスクロマトグラフ法 粗生成物を減圧蒸留し留出液(多くの場合 bp 50°C/10mmHg~110°C/3 mmHg 留分を集めた)と釜残とに分け、留出液のガスクロマトグラムのピーク面積より MH および副反応生成物の収量を求めた。MH については i 法, ii 法ともほぼ一致した結果をえた。

ガスクロマトグラムの測定条件はつぎの通りである。
カラム : PEG 6000, 2 m, 160°C キャリヤガス : He, 50 ml/min.

IV. 結果および考察

1. PC とアセトンとの縮合 (NaOH 法)

i. 反応の概要および副反応生成物 PC とアセトンとの縮合を NaOH を使用しておこなっても MH はほとんど得られず、原料 PC の大部分を回収するに終わった。しかしある種の物質の添加により、この反応は発熱して進行し、かなりの収率で MH を与えることがわかった。これらの結果を表 1 に示す。

表 1 添加物質とその効果

添 加 物 質	効 果
ジメチルスルホキシド (DMSO)	+++
ジメチルホルムアミド (DMF)	+++
ジエチルホルムアミド	—
エチレングリコールジメチルエーテル	—
ジエチレングリコールジメチルエーテル	—
エチレングリコールモノメチルエーテル	—
キシレン	—
ヘキサメチルホスホルアミド (HMPA)	+++
酸化カルシウム	+
炭酸カリウム	+
臭化カリウム	+
ヨウ化カリウム	+++
ヨウ化ナトリウム	+++

+++ 顕著な効果あり + 僅かにみとめられる — 効果なし

表 1 は NaOH のみを縮合剤に用いたとき得られる MH の収率(約 5%)を標準とし、添加によって収率の向上が認められなかったもの、数%程度の向上が認められたもの、20%以上の向上が認められたものをそれぞれ効果なし(—), わづかにみとめられる(+), 顕著な効果あり(+++)で示した。

表 1 で、DMSO, DMF, HMPA, KI, NaI の添加はいずれも MH の収率を大きく向上させた。なお、エチレングリコールモノメチルエーテルは PC と反応してプレニルエーテルを与えた。これはモノメチルエーテルの O H 基の pKa がアセトンのそれより大きいことから当然であろうと考えられる。

DMSO, DMF, HMPA, NaI, KI のうち、どれを添加して縮合をおこなっても、ほぼ同じ生成物がえられた。図 1 に生成物のガスクロマトグラフの 1 例を示すが、かなり多数の副反応生成物が認められる。

図 1 生成物のガスクロマトグラム

図 1 で、(1), (2) はアセトンの縮合により生じたメシ

表 2 副反応生成物の物理定数

	bp °C/mmHg	d ₄ ²⁵	n _D ²⁵	IR (cm ⁻¹) および NMR (δ , ppm)
(1)	61~62/3	0.8700	1.4582	IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1710, $\nu_{\text{C=C}}$ 1640, δ_{CH} 892, 828 NMR: 1.63(-CH ₃ , S. 9H), 2.03(-COCH ₃ , S. 3 H) 2.29(-CH ₂ -, t. 2 H), 3.06(-CH<, t. 1 H) 4.89($\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, d. 2 H), 5.0 ($\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, t. 1 H)
(2)	72/3	0.8832	1.4744	IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1680, $\nu_{\text{C=C}}$ 1630, δ_{CH} 840 NMR: 1.67($\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$) = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, d, 6 H), 1.77($\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$) = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, d, 6 H) 2.09(-COCH ₃ , S. 3 H), 2.90(-CH ₂ -, d. 2 H) 4.95 ($\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, t. 1 H)
(3)	92~95/3	0.8776	1.4628	IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1704, $\nu_{\text{C=C}}$ 1666, δ_{CH} 830 NMR: 1.62(-CH ₃ , d. 12 H), 1.99(-COCH ₃ , S. 3 H) 1.90~2.70(CH ₂ および CH, m, 5 H), 4.95($\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$) = $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \text{C} \diagdown \\ \text{H} \end{smallmatrix}$, t. 2 H)

チルオキシドとPCとの反応生成物と推察され、表 2 のような物理定数を有し、MHとは減圧蒸留により容易に分離できる。別にメシチルオキシドとPCの反応によっても容易にえられ^{3,5)}、両者の比較によりそれぞれイソペンチル α -メシチルオキシド (α -IPMO)、イソペンチル β -メシチルオキシド、(β -IPMO)と確認した。副反応物 (3) は、MH と PC の反応によって生じたジアルキル化物²⁾で、分留により容易に分離できる。アセト酢酸エステルのジアルキル化物をケトン分解して得られた標品と比較することにより、1,1-ジイソペ

ンテニルアセトン (DIPA) であると確認した。両者のセミカルバゾン (mp. 95~96°C) は混融しても融点降下を示さなかった。さらに高沸点の2つのピークについては確認をおこなわなかったが、アセトンをカセイアルカリで処理すると同じ保持時間にピークが存在する生成物がえられるから、アセトンの縮合物であろうと推定される。

ii. DMSO, DMF, KI の添加量と MH の収量

図 2~4 にこれらの添加量と収量の関係を示す。

DMF や KI はわずかの添加量で MH の収量増加に

図 2 DMSO 使用量と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.5 モル, NaOH 0.15 モル
反応温度 60°C 反応時間 30 分

図 3 DMF 使用量と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.3 モル, NaOH 0.15 モル
反応温度 60°C 反応時間 30 分

図 4 KI 添加量と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.3 モル, NaOH 0.15 モル,
反応温度 60°C 反応時間 30 分

図 6 反応時間と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.3 モル, NaOH 0.15 モル,
DMSO 8 g 反応温度 60°C

図 5 反応温度と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.3 モル, DMSO 8 g, NaOH
0.15 モル 反応時間 20 分

図 7 アセトン使用量と MH の収量

PC 0.1 モル, NaOH 0.15 モル, DMSO 8 g, 反応温度
60°C, 反応時間 20 分

大きな影響があるが、DMSO は PC とほぼ同量使用しないと DMF や KI と同程度の収量がえられない。DMF 添加の際、添加量を多くすると MH の収量がかえって低下する結果がえられた。KI 添加の際、生成物が着色する傾向があるので、多量の使用は注意を要する。

つぎに副反応生成物 DIPIA の生成量は DMSO, KI の添加量の増加とともに増加するが、DMF を添加したときはほとんど一定である。また副反応生成物 IPMO

類の生成量は DMSO, KI の添加量の増加にたいして減少する傾向がみられる。さらに KI の添加の際には、 α -IPMO だけが生成し、 β -IPMO の生成がみられなかった。

iii 反応温度、反応時間、アセトン使用量と MH の収量 反応時間を一定 (20 分) にしたとき、MH の収量と反応温度との関係を図 5 に示した。図 5 では、反応温度とともに収量が上昇するカーブがえられたが、反応

図 8 NaOH 使用量と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.3 モル, DMSO 8 g,
反応温度 60°C 反応時間 40 分

温度 60°C では、反応の初期においてアセトンが還流するので、反応温度をさらに上げる試みはおこなわなかった。低温では未反応原料が回収された。20°C での反応も種々試みたが、原料 PC が消失するには約 50 時間も要し (IR で追跡) またえられた生成物も 60°C での反応生成物とまったく同じであった。

反応温度を 60°C に保つとき、反応時間は 30~60 分で MH の収量はほぼ一定値に達した (図 6)。

アセトンの使用量を少なくすると、DIPA の生成量が増加し、PC : アセトン = 2 : 1 (モル比) では DIPA が主反応生成物となる。MH および IPMO 類の生成量はアセトンの使用量にほぼ比例する (図 7)。

iv NaOH 使用量と MH の収量 図 8 に NaOH 使用量と MH の収量との関係を示した。PC : NaOH = 1 : 1.5~2.0 (モル比) で MH の収量はほぼ一定値となった。過剰の NaOH の使用は、アセトンの縮合により高沸点物 (釜残など) が増加し、さらにイソフロロンを生ずるので避けた方がよい。図 8 に示された条件では

図 9 DMSO 使用量と MH の収量

PC 0.1 モル, アセトン 0.5 モル, KOH 0.18 モル,
反応温度 60°C 反応時間 20 分

PC : NaOH = 1 : 3 (モル比) 以上でイソフロロンが生成した。これらのイソフロロンは分取ガスクロマトグラフで分離したのち、アセトンを NaOH で処理してえられたイソフロロンの標品と IR スペクトルを比較することにより同定した。

2. PC とアセトンとの縮合 (KOH 法) この場合は KOH だけでかなりの MH が生成するが、DMSO, DMF, KI などの添加によりさらに MH の収量を増加させることができた (図 9 および表 3)。

KOH だけの場合は、かなりの IPMO 類が生成した。IPMO 類は 2~3% 水酸化ナトリウム水溶液と 260°C に 10 時間加圧加熱して好収率で MH にかえることができた⁹⁾。

3. PB とアセトンとの縮合 PB とアセトンとの縮合は、KOH, NaOH のいずれの縮合剤を使用してもほぼ同じ収率で MH がえられた。さらに DMSO, DMF, KI などを添加した場合でも収率には大差がなかった。表 4 にいくつかの例を示した。

表 3 DMF, KI の添加と MH の収量

実験 番号	P C (g)	アセトン (g)	KOH (g)	添加物 (g)	反応温度 (°C)	反応時間 (分)	反 応 生 成 物		
							MH (g)	IPMO類(g)	DIPA (g)
1	10.5	29	10	なし	60	20	4.2	1.9	0.4
2	10.5	29	10	DMF 4	60	20	4.9	0.9	0.9
3	10.5	29	10	DMF 8	60	20	4.9	0.9	0.8
4	10.5	29	10	KI 2	60	20	5.4	1.5	0.8
5	10.5	29	10	KI 4	60	20	5.2	1.8	1.1

表 4 PB とアセトンとの縮合

実験 番号	PB (g)	アセトン (g)	NaOH (g)	DMSO (g)	反応温度 (℃)	反応時間 (分)	反 応 生 成 物			
							MH		IPMO類 (g)	DIPA (g)
							収量(g)	収率(%)		
1	14.9	30	10	10	60	30	5.3	42	0.3	1.6
2	14.9	30	8	10	60	30	5.2	41	0.3	1.6
3	14.9	30	6	10	60	30	5.2	41	0.3	1.5
4	14.9	30	8	50	55	5	3.7	29	0.3	1.2
5	14.9	30	8	10	40	30	5.5	44	0.1	1.8
6	14.9	30	8	—	60	60	5.4	43	0.3	1.2
7	14.9	30	8	エチレング リコール ジメチルエ ーテル 20	25	50	6.1	48	0.4	1.1

V. 結 言

PC とアセトンとの縮合を水酸化アルカリ、とくにNaOH を用いておこなうときは、DMSO, DMF などの非プロトン性極性溶媒を使用するか、KI, NaI などのヨウ化物を添加することにより MH の収率をかなり向上させることができた。さらにアセトンの使用量は多いほど MH の生成には都合がよい。このため、PC 0.1 モル、アセトン 1.0 モル、DMSO 10g, KI 1g の混合物を NaOH 0.2 モルで 60℃ に 30 分間処理したところ、収率 60% で MH がえられた。

非プロトン性極性溶媒や KI, NaI などのヨウ化物の添加はアセトンのアルキル化を促進し IPMO 類の生成を抑制する反面、ジアルキル化物である DIPA の生成も促進する。IPMO 類は希アルカリ水溶液で処理して MH にかえることができるが、DIPA にはこのような反応がないのでその生成を避けた方が得策である。しかし、モノアルキル化物だけを収率よく選択的に得ることはできなかった。

おわりに、この縮合反応では当量の水が生成するはず

であり、水の pKa はアセトンのそれよりずっと大きいから、種々の副反応が予想され、さらに縮合剤としての水酸化アルカリの活性度も落ちてくることが十分考えられる。脱水剤を共存させて縮合を試みてみたが、これらの点に関して現在のところ明確な結論を得るに到っていない。

追記：イソプレン、HMPA をいただいた塩野香料KK, 日本オイルシール工業KKに深謝いたします。

文 献

- 1) Metal and Thermet Corporation, BP 851,658
- 2) M. Matsui, T. Yoshida, *Agr. Biol. Chem.* **28** 105~113 (1964)
- 3) 有機合成化学協会, 有機化合物合成法 XVII p 27 (1967) 技報堂
- 4) J.F. Aren, D.A. van Dorp, G. van Dijk, B.J. Brandt, *Rec. trav. chim.* **67** 973 (1948) [*C. A.* **43** 7413 (1949)]
- 5) 宮越, 大道, 斎藤, 第12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 p 188
- 6) 大道, 斎藤, 第12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 p 73