

p-Mentha-8-ene-2-one계 향료 합성

유충규 · 송기춘

이화여자대학교 약학대학

(Received August 1, 1991)

Synthesis of Odorants p-Mentha-8-ene-2-one Derivatives by the Reaction of Dihydrocarvone with Formaldehyde

Chung-kyu Ryu and Kee-choon Song

College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

Abstract—The synthetic product of 1-hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one was afforded by the reaction between dihydrocarvone and formaldehyde. This reaction involves the aldol condensation. The preferential position of formaldehyde is methyl substituted α -carbon atom where these enols are regiospecifically formed. The hydroxymethylation of dihydrocarvone was also proved to happen regiospecifically in the position of α -methyl substituted ketone. When 1-hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one reacted with LiAlH_4 , 1-hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2 β -ol obtained. 1-Hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one reacted with PDC and chromic acid to give 1-formyl-p-mentha-8-ene-2-one and 1-carboxy-p-mentha-8-ene-2-one. When the hydroxymethyl group of 1-hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one was reduced to methyl group, 1-methyl-p-mentha-8-ene-2-one was obtained. Some of these new compound have certain odor. I, II have woody aroma and IV, V have camphory odors. IX has flowery minty odor.

Keywords □ p-Mentha-8-ene-2-one derivatives, odorants, formaldehyde, aldol condensation.

화장품, 의약품, 식품 등에 사용되는 향료는 ter-pene류, 방향족화합물, 기타 화합물 등으로 구성되어 있는 혼합물이다. 이들 중 향으로 중요한 역할을 하는 것은 정유중에 존재하는 monoterpene 유도체들이다. 그 중에서도 p-mentane 유도체가 향으로 중요한 역할을 하며, p-menthane 구조의 화합물인 carvone 유도체들도 정유성분으로 독특한 향을 가진다. Carvone 유도체의 합성은 새로운 향료 개발을 위한 한 방법이다. Monoterpenone인 dihydrocarvone은 p-menthane구조의 carvone 유도체로^{1,11)} 향료합성의 출발물질로 사용할 수 있다. Monoterpenone 화합물은 공통적으로 methylcyclohexanone의 구조를 지니고 있는데, ketone기의 α 위치가 산 혹은 염기 촉매 하에서 formaldehyde에 의해 hydroxymethylation이 일어나 hydroxymethylmonoterpenone이 얻어지는데

이들은 모두 독특한 향을 가지고 있다.¹⁻⁵⁾

Alkali 촉매하에서 monoterpenone, cycloalkanone 등과 formaldehyde의 반응은 일부 연구 보고되어 있다.^{1,2)}

Brieskorn 등^{1,2,5)}은 thujane-3-one과 formaldehyde를 alkali 촉매하에 반응시켜 regio-, stereospecific하게 thujane-3,4-enol을 거쳐 거의 정량적으로 4 α -hydroxymethyl-thujane-3-one이 생성됨을 발표했다. 그리고 pinane-3-one, p-menthane-2-one, p-menthane-3-one에서도 동일한 결과가 나온다고 보고한 바 있다.²⁾ 산촉매에서도 monoterpenone은 formaldehyde에 의해 regiospecific하게 hydroxymethylation이 일어남을 알 수 있었다.³⁾

본 연구에서는 (+)-dihydrocarvone을 alkali 촉매 하에서 formaldehyde와 반응시켜, hydroxymethyla-

tion의 regioselectivity에 대해 고찰하였고, 새로운 1-substituted p-menthane 유도체^{4,17)}는 독특한 향을 갖는 것으로 알려져 있어, 이러한 carvone 유도체들을 합성함으로써 향료 화합물의 개발을 시도하였다.

실험재료 및 방법

시약—(+)-Dihydrocarvone(p-mentha-8-ene-2-one)은 Aldrich Chemical Company에서 구입하였으며, 37.5% formaldehyde solution은 Shinyo Pure Chemicals Co.의 시약을 사용하였다. LiAlH₄는 Waco Company제를 사용하였고, 그 밖에 사용된 각종 시약은 모두 일급시약을 사용하였다.

기기—용점측정: 용점측정기는 Büchi SMP-20 model을 사용하였으며, 용점은 보정하지 않는다.

GC: Hewlett packard 5890 A model을 사용하였으며, column은 10 ft 10% OV 101 whp 100/120 stainless column을 사용하였고, detector는 FID, carrier gas는 nitrogen, flow rate는 25 ml/min, temp. programming은 100°C에서 5°C/min으로 200°C까지 승온하며 측정하였다.

IR: IR-spectrum은 KBr pellet으로 만들거나, nujol에 녹여 Alphacenteauri FT-IR spectrometer로 기록하였다.

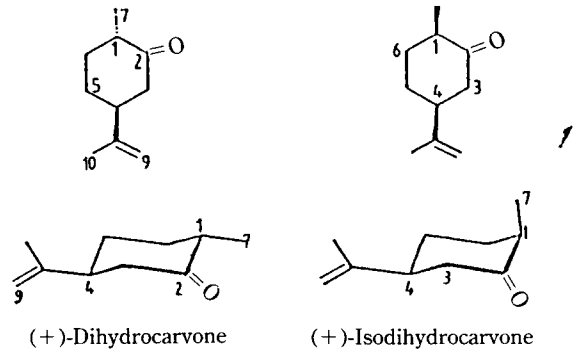
¹H-NMR: TMS를 표준물질로 Varian Model T-69A spectrometer(60 MHz)로 측정하였다. 용매는 CDCl₃를 사용하였다.

MS: MS-5980 model을 사용하여 측정하였다.

Column chromatography: 충전제로는 silicagel 60 (230~400 mesh ASTM, Merck)를 사용하였고, elution solvent로는 dichloromethane을 사용하였다.

TCL: silicagel 60F-254(Merk company, 0.25 mm)를 사용하였으며, 전개용매는 chloroform을 사용하였고, 30% 황산 vanillin 용액으로 110°C에서 발색하였다.

Dihydrocarvone—(+)-Dihydrocarvone은 monocyclic monoterpene으로 (+)-carvone을 부분적으로 환원하여 얻은, p-mentha-8-ene-2-one 구조의 화합물이다.¹⁶⁾ Scheme 1에 두 개의 chair form의 diastereomer, 즉 (+)-dihydrocarvone과 (+)-isodihydrocarvone을 dreiding model로 도시했다. 이 두 이성체는 C-1의 methyl group의 입체구조에 의해 차이가 난다.



Scheme 1—Dihydrocarvone

(+)-Dihydrocarvone은 두 개의 chiral center를 갖는데, 그 절대 configuration은 (1S, 4S)-p-mentha-8-ene-2-one¹¹⁻¹³⁾이다. 한편 다른 이성체는 (+)-isodihydrocarvone의 절대 configuration은 (1R, 4S)-p-mentha-8-ene-2-one이다.¹¹⁾ 이 두 이성체는 산 또는 알칼리 촉매하에서 1,2-enolate을 거쳐서 쉽게 상호 epimerization이 일어난다.

Dihydrocarvone과 formaldehyde의 반응에 의한 1 β -hydroxymethyl-p-menthan-8-ene-2-one과 1 α -hydroxymethyl-p-menthan-8-ene-2-one의 합성(I, II합성)—10% KOH-MeOH 용액 100 ml(44.0 mmol)을 가하고, 0°C에서 stirring하면서 2시간 동안 반응시켰다. 물 60 ml를 가해 반응을 중지시킨 후 60 ml의 ether로 3번 추출했다. 물로 washing한 후, ether층을 분리하여 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, ether를 감압하에서 evaporation시켰다. 이 때 무색 oil상의 물질 I(32%)과 II(68%)가 얻어지는데, 이것을 silicagel column(SiO₂ 150g, CH₂Cl₂)으로 분리하였다.

I

Yield : 27%

GC : Rel. RT=21.66

IR(nujol) : 3442(OH), 2926(CH), 1700(C=O), 1645(C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR : δ =4.82(2H, s, H-9), 3.58(s, CH₂OH), 2.45(m, CH₂OH), 1.24(3H, s, Me-7).

Rf치 : 0.61

MS : 182(M⁺), 151, 136, 121, 81.

II

Yield : 59%

GC : Rel. RT=22.82

IR(nujol) : 3434(OH), 2925(CH), 1700(C=O), 1645(C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: δ =4.70(2H, s, H-9), 3.75(s, CH_2OH), 2.6(m, CH_2OH), 1.21(3H, s, Me-7).

Rf치 : 0.55

MS : 182(M^+), 167, 136, 121, 81.

1-Hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one의 환원

(III, IV합성) - A. I과 II를 각각 0.5g씩 20 ml의 ether에 녹이고, LiAlH_4 0.5g(13.2 mmol)을 가한 후, 상온에서 24시간 동안 stirring시켰다. 10% H_2SO_4 를 한 방울씩 조심스럽게 가하고, 더이상 H_2 gas가 발생하지 않을 때까지 물을 가했다. 이것을 Na_2CO_3 로 중화시킨 후, ether 10 ml로 세번 추출했다. 물로 washing하고, ether층을 분리하여 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, ether를 감압하에서 evaporation시켰다. 남아있는 무색의 oil을 n-hexane에 녹인 후, 상온에서 서서히 결정화시켜서 각각 백색의 침상결정 III과 IV를 얻었다.

III

Yield : 63%

MP : 113~114 $^{\circ}\text{C}$

GC : Rel. RT=24.48

IR(KBr) : 3320(OH), 2929(CH), 1642(C=C), 1422, 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: δ =4.90(2H, s, H-9), 3.59(s, CH_2OD), 1.09(3H, s, Me-10).

IV

Yield : 71%

MP : 100~102 $^{\circ}\text{C}$

GC : Rel. RT=24.86

IR(KBr) : 3277(OH), 2936(CH), 1645(C=C), 1443, 1034, 1012 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: δ =4.91(2H, s, H-9), 3.63(s, CH_2OD), 1.28(3H, s, Me-10).

1-Formyl-p-mentha-8-ene-2-one의 합성(V, VI) - I

과 II를 각각 0.5g씩을 10 ml의 CH_2Cl_2 에 녹인 후, pyridinedichromate(PDC)¹⁵ 1.8g을 가하고 상온에서 24시간 stirring하며 반응시켰다. 20 ml의 물을 가하고, ether 10 ml로 세번 추출했다. 물로 washing한 후, ether 층을 분리하여 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 다음,

ether를 감압하에서 evaporation시켜서 각각 무색 oil상의 물질 V, VI를 얻었다.

V

TLC : Rf=0.77

GC : Rel. RT=6.8

IR(nujol) : 2938(CH), 2825, 2723(CHO), 1704(C=O), 1645(C=C), 1454, 1376, 1089 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: δ =9.4(1H, s, CHO), 4.61(2H, s, H-9), 1.23(3H, s, Me-10).

VI

TLC : Rf=0.75

GC : Rel. RT=6.9

IR(nujol) : 2942(CH), 2830, 2879(CHO), 1713(C=O), 1645(C=C), 1449, 13276, 1060 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: δ =9.6(1H, s, CHO), 4.81(2H, s, H-9), 1.27(3H, s, Me-10).

1-Carboxy-p-mentha-8-ene-2-one의 합성(VII, VIII)

-I과 II를 각각 0.5g씩을 40 ml의 acetone에 녹이고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 stirring하면서 $\text{CrO}_3\text{-H}_2\text{SO}_4$ 시약(13.36g의 CrO_3 에 11.5 ml의 H_2SO_4 를 가하고 물을 적가해서 50 ml되게 한다) 2 ml를 한방울씩 천천히 가하고, 30분간 반응시켰다. 물 50 ml를 가하고, 30 ml의 ether로 세번 추출했다. Ether층을 취해서 포화 Na_2CO_3 용액 20 ml로 두번 추출한 다음, 수층을 취해서 18% HCl을 가해 신성으로 했다. 이것을 다시 ether로 추출하고 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음, ether를 감압하에서 evaporation시켜서 각각 무색 oil상의 물질 VII, VIII을 얻었다. VII와 VIII은 실온에서 서서히 decarboxylation이 일어나 (+)-dihydrocarvone과 (+)-isodihydrocarvone이 되었다.

VII

TLC : Rf=0.31

물질 VII은 불안정하므로 즉시 diazomethane으로 ester화 하여 무색 oil상의 물질 VII-methylester를 얻었다.

Yield : 57%

TLC : Rf=0.78

GC : Rel. RT=5.2

IR(nujol) : 2938(CH), 1708(C=O), 1450, 1380 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=4.82(2\text{H, s, H-9}), 3.73(3\text{H, s, OCH}_3), 1.32(3\text{H, s, Me-10})$.

VIII

TLC : $R_f=0.32$

물질 VIII은 불안정하므로 즉시 diazomethane으로 ester화 하여 무색 oil상의 물질 VIII-methylester를 얻었다.

Yield : 61%

TLC : $R_f=0.76$

GC : Rel. RT=5.9

IR(nujol) : 2946(CH), 1721(C=O), 1448, 12620 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=4.92(2\text{H, s, H-9}), 3.83(3\text{H, s, OCH}_3), 1.29(3\text{H, s, Me-10})$.

1-Methyl-p-mentha-8-ene-2-one(IX)의 합성—I과 II의 혼합물 2g을 5 ml의 무수 pyridine에 녹이고 p-toluenesulfonyl chloride 4 g을 가한 후, 1시간 동안 reflux하며 가열했다. 18%-HCl 20 ml를 가하고, 50 ml ether로 2회 추출했다. Ether층을 취해 포화 Na_2CO_3 용액으로 washing한 후, 무수 MgSO_4 로 건조하고, 감압하에서 ether를 evaporation하여 무색의 oil을 얻었다. 이것을 LiAlH_4 로 환원한 다음, 다시 크롬산으로 oxidation⁹⁾하여 무색의 oil(IX)를 얻었다.

IX

Yield : 34%

TLC : $R_f=0.71$

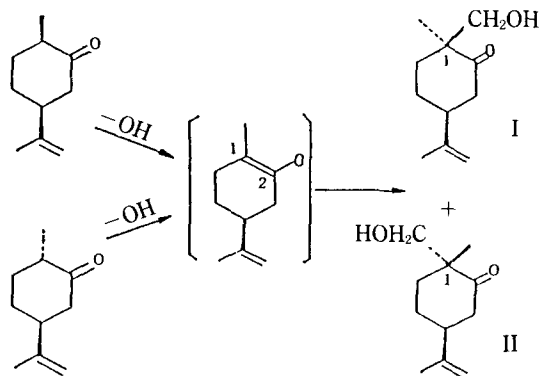
GC : Rel. RT=4.3

IR(nujol) : 2946(CH), 1710(C=O), 1448, 12620 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: $\delta=4.92(2\text{H, s, H-9}), 1.32(3\text{H, s, Me-11}), 1.29(3\text{H, s, Me-10})$.

결과 및 고찰

시판-(+)-dihydrocarvone은 (1S, 4S)-p-mentha-8-ene-2-one과 (1R, 4S)-p-mentha-8-ene-2-one의 혼합물인데, 이것을 KOH 알칼리 촉매하에 MeOH 용액에서 formaldehyde와 반응시킨 결과, aldol condensation에 의해 1,2-enolate를 거쳐서 I과 II의 혼합물이 생성되었다(Scheme 2). 두개의 diastereomer를



Scheme 2.

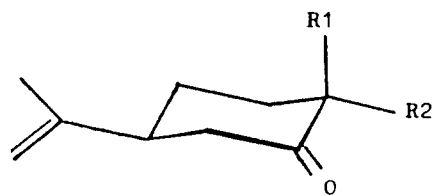
column으로 분리하였다. 이들 물질의 구조는 $^1\text{H-NMR}$, IR, MS 등의 방법으로 동정 확인한 결과, I은 (1S, 4S)-1 β -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one이고, II는 (1R, 4S)-1 α -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one임을 알았다.

I을 LiAlH_4 로 환원하여 백색 침상 결정(IV)을 얻었다. III을 $^1\text{H-NMR}$, IR 등으로 동정한 결과 1 α -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2 β 이었다.

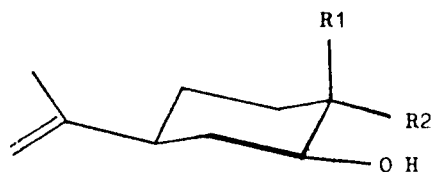
I과 II를 Corey oxidation법¹⁵⁾에 따라 각각 dichloromethane 중에서 pyridinedichromate(PDC)로 산화시켜서 무색의 유상의 V와 VI를 얻었고, 동정한 결과 1 β -formyl-p-mentha-8-ene-2-one(V)과 1 α -formyl-p-mentha-8-ene-2-one(VI)임을 알았다.

I과 II를 Jones oxidation방법⁹⁾에 따라 크롬산으로 산화시켜서 무색의 oil 1 β -carboxy-p-mentha-8-ene-2-one(VII)과 1 α -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one(VIII)를 얻었다. 이들은 불안정한 물질이었다. VII과 VIII은 모두 실온에서 서서히 decarboxylation이 일어나 동일한 혼합물질 (+)-dihydrocarvone과 (+)-isodihydrocarvone으로 된다. 즉 VII과 VIII의 decarboxylation은 동일한 중간 생성체인 1,2-enol을 거쳐 진행됨을 알 수 있다.^{1,2,4)} VII과 VIII을 diazomethane으로 methylation시키면 안정한 methylester가 얻어진다.

I과 II의 hydroxymethyl group을 tosyl ester화한 후 LiAlH_4 처리하면 methyl group으로 환원된다.¹⁴⁾ 동시에 C-2의 ketone이 환원되어 secondary alcohol로 되는데 이것을 크롬산으로 산화하여 물질 IX를 얻었다. IX는 1-methyl-p-mentha-8-ene-2-one이었다.



- I ; R1 = CH₂OH, R2 = CH₃
 II ; R1 = CH₃, R2 = CH₃OH
 V ; R1 = CHO, R2 = CH₃
 VI ; R1 = CH₃, R2 = CHO
 VII ; R1 = COOH, R2 = CH₃
 VIII ; R1 = CH₃, R2 = COOH
 IX ; R1 = CH₃, R2 = CH₃

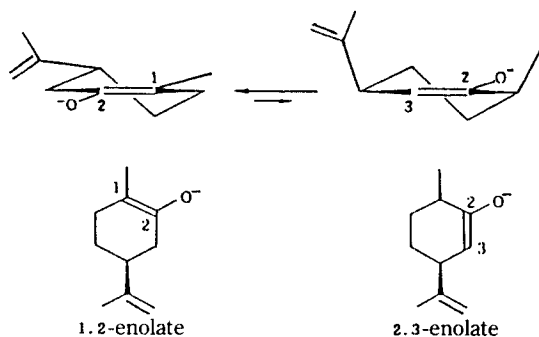


- III ; R1 = CH₂OH, R2 = CH₃
 IV ; R1 = CH₃, R2 = CH₃OH

Scheme 3.

Monocyclic monoterpene인 dihydrocarvone(p-mentha-8-ene-2-one)을 alkali 촉매하에서 hydroxymethylation할 때, methyl기가 치환된 C-1에 regiospecific하게 hydroxymethyl group이 치환됨을 알았다. 이러한 regiospecific한 hydroxymethylation은 thujone, carvomenthone 등 다른 monoterpene 유도체에서도 보고된 바 있다.¹⁻³⁾

p-Mentha-8-ene-2-one에서의 regiospecific hydroxymethylation의 mechanism은 다음과 같이 사료된다. p-Mentha-8-ene-2-one은 alkali 용액에서 methyl기가 치환된 1번 탄소의 proton이 탈리하여 우선 안정한 1,2-enolate가 regiospecific하게 형성된다. 그리고 formaldehyde가 입체장애가 적은 1,2-enolate의 C-1을 공격하여 선택적인 hydroxymethylation이 일어난다. 이 반응은 aldol condensation에 해당되는데, hydroxymethylation이 α -methylketone에서 regiospecific하게 진행되는 이유는 enol 생성에 대한 hyperconjugation effect와 methyl기의 enol conformation에 대한 입체장애에 기인한다고 본다¹⁾(Scheme 4). Mo-



Scheme 4—The 1,2-enolate and 2,3-enolate of p-mentha-8-ene-2-one.

nocyclic monoterpene인 p-mentha-8-ene-2-one의 염기 촉매하에서 생성 가능한 1,2-enolate 및 2,3-enolate를 나타낸다.¹⁻⁵⁾ 이들 enolate conformation은 twist boat form을 갖는다. 1,2-enolate에서는 methyl기와 isopropenyl기가 입체적으로 안정한 equatorial상에 위치하고, 반면에 2,3-enolate에서는 입체적으로 불안정한 axial위치에 놓이게 된다. 따라서 안정한 1,2-enolate가 보다 많이 생성되고, formaldehyde가 1번 탄소를 regiospecific하게 상하로 공격하여 항상 2개의 diastereomer가 형성됨을 알았다.

결론

Alkali 촉매하에서 (+)-dihydrocarvone(p-mentha-8-ene-2-one)을 formaldehyde로 hydroxymethylation시켜서 1 β -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one(I)과 1 α -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2-one(II)을 합성하였다. 이 반응은 먼저 methyl기가 치환된 C-1의 proton이 탈리하여 regiospecific하게 1,2-enolate가 생성되고, aldol condensation에 의해 formaldehyde가 반응하여 C-1에 regiospecific한 hydroxymethylation이 일어난 것으로 사료된다.

I과 II로부터 환원 또는 산화 등의 방법으로 1 β -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2 β -ol(III), 1 α -hydroxymethyl-p-mentha-8-ene-2 β -ol(IV), 1 β -formyl-p-mentha-8-ene-2-one(V), 1 α -formyl-p-mentha-8-ene-2-one(VI), 1 β -carboxy-p-mentha-8-ene-2-one(VII), 1 α -carboxy-p-mentha-8-ene-2-one(VIII), 1 β -mentha-8-ene-2-one(IX) 등의 유도체를 합성하였고, Arctan-

der식으로 분류하면 새로이 합성된 물질 I-IX 중 I과 II는 woody aroma향, V, VI, VII와 VIII는 camphor향, IX는 독특한 mint 향을 가진다.^{4,17)}

감사의 말씀

이 논문은 1990년도 진로문화재단 학술연구비 지원으로 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

문헌

- 1) Brieskorn, C.H. and Ryu, C.H.: Regioselective und stereoselective Addition von Formaldehyde an Monoterpenone, *Arch. Pharm.(Weinheim)* **318**, 261 (1985).
- 2) Brieskorn, C.H. and Schwack, W.: Reaction des (+)-Thujons und (-)-Isthujones mit Formaldehyde. *Chem. Ber.* **114**, 1993(1981).
- 3) Ryu, C.K. and Park, S.H.: The acid-catalized reaction of monoterpenone with formaldehyde, *J. Kor. Res. Inst. for Better Living* **42**, 129(1988).
- 4) Ryu, C.K.: Bifunctional derivatives of the monoterpenone odorants and olfaction, *Kor. J. Food Hygiene* **2**, 75(1987).
- 5) Breiskorn, C.H. and Schwack, S.: Epimerisierung von (-)-Thujon zu (+)-Thujon, *Tetrahedron Lett.* **21**, 255(1980).
- 6) Hirano, F. and Wakabyashi, S.: The acid-catalized reaction of cycloalkanones with formaldehyde. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **48**, 2579(1975).
- 7) Lumma Jr, W.C. and Ma, O.H.: Condensation of assymmetric acid. *J. Org. Chem.* **35**, 2391(1970).
- 8) Nielsen, A.T. and Houlihan, W.J.: Adlol condensation, *Org. React.* **16**, 1(1968).
- 9) Brieskorn, C.H. and Ryu, C.K.: Oxidationsund Reductions produkte einiger Hydroxymethyl-monoterpenone. *Arch. Pharm.(Weinheim)* **318**, 788(1985).
- 10) Brieskorn, C.H. and Schwack, S.: C-C-Spaltung bei α -methylverzweigten Ketonen nach Nitrosierung: reispiel Thujon. *Arch. Pharm.(Weinheim)*, **315**, 207 (1982).
- 11) Klyne, W. and Burkingham, J.: *Atlas of Stereochemistry*, Vol.1, p.70, Chpaman and Hall, London (1978).
- 12) Oonk, H.A.J. and Kroon, J.: The cryotal structure of p-mentha-3-ene-oxime *Acta Cryst.* **B32**, 500(1976): Kroon, J. *et al.*, *Acta Cryst.* **B32**, 2561(1976).
- 13) Kartha, G., Go, K.T., Borse, A.K. and Tibbets, M.S.: The configuration of p-mentan-3-ene derivatives. *J. Chem. Soc. Perkin II*, 718(1976).
- 14) Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie*, 4. Aulf., Bd V/1a, S. 299, George Thieme Verlag, Stuttgart(1977).
- 15) Corey, E.J. and Schmidt, G.: *Tetrahedron Lett.* **20**, 399(1979).
- 16) Schroeter, S.H. and Eliel, E.L.: *J. Org. Chem.* **30**, 1(1965).
- 17) Oloff, G. and Giersch, W.: Stereochemisry of activity relationships in olfaction. *Helv. Chim. Acta.* **63**, 76(1980).