ルコールより再結晶。無色鱗片状結晶。収量 4.9 g (72.5%)。mp 154°。C₁₂H₁₀O₂N₂SBr₂ 計算値 S 7.88, Br 39.40, 実験値 S 8.33, Br 39.45。
第一製薬株式会社柳島工場

Summary

In order to obtain antimalarial sulfa drugs, three kinds of sulfanilamide derivatives, (IV), (V) and (VI) were obtained by the respective condensation of sulfanilamide with δ -diethylamino- α -methylbutylamine (III), 2-methoxy-6,9-dichloroacridine (I) and 6-methoxy-8-aminoquinoline (II), but none of the compounds prepared were found to be effective against malaria. *N*¹-Sulfanil-3,5-dibromoanilide, obtained by the hydrolysis of an acetyl condensate (X) of *N*⁴-acetylsulfanilamide and 1,3,5-tribromobenzene (IX), by a new synthetic method, was found to be effective against malaria.

(Received February 27, 1952)

185. 西川正元：樟腦誘導体の合成研究 (第2報*) α, π -Dihalocamphor の発烟硫酸による異性化 その1 x, x' -Dihalocamphor の生成

Masamoto Nishikawa: Synthesis of Camphor Derivatives. II.

Isomerisation of α, π -Dihalocamphors with Fuming Sulfuric Acid. (1). Formation of x, x' -Dihalocamphors.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

西光, 西川, 萩原¹⁾ は塩化スルホン酸或いは発烟硫酸溶媒中, camphor 又は α -halocamphor にハロゲンを作用させてそれらの π -位にハロゲンを導入する方法を発表したが, 本法で得られる π -halocamphor 類を再び本法でハロゲン化することが出来ないものであろうか, 若し出来るとすればハロゲンはどの位置に導入されるであろうか, これらの疑問を解決する一手段として α, π -dichloro-*d*-camphor の本法による再ブロム化反応を試みた。即ち α, π -dichloro-*d*-camphor を発烟硫酸に溶解しブロムを作用させたが, 本反応の成績体から次の2種の結晶体が分離された。

(I) mp 84°, $[\alpha]_D +60^\circ$, 分子式 C₁₀H₁₆OCl₂Br. (II) mp 126°, $[\alpha] -73^\circ$, 分子式 C₁₀H₁₄OCl₂. (I) は本実験の目的物であるが (II) に至大の興味を覚えたので前者の追究は後日にゆずり, (II) を研究の対象に選び検討の結果 α, π -dihalocamphor は発烟硫酸により特異の異性化反応を行うことを知り, その全貌を明らかにし得たのでここに報告する。

α, π -dichloro-*d*-camphor を発烟硫酸に溶解しブロムを作用させて得られた成績体は最初淡黄色の油状体であるが, これを石油ベンジン, メタノール等で処理すると約 5%の収率で mp 124° の柱状結晶が得られ, 本品を更に再結晶すると柱状又は長板状の mp 126° に固定する結晶体となる。本品の元素分析及び分子量測定を行つた結果その組成は原物質 α, π -dichloro-*d*-camphor に一致するが, その比旋光度は α, π -dichloro-*d*-camphor のそれとは全く異り -73° を示し, 両者混融の結果明らかに融点降下を示す。この様な事実から本品 (以下 x, x' -dichlorocamphor と呼ぶ) は α, π -dichloro-*d*-camphor の異性体であることは明らかである。

上記の反応ではブロムを使用した, x, x' -dichlorocamphor の生成にはブロムは不要だと考えられたので, ブロムを除いて α, π -dichloro-*d*-camphor に種々の条件で発烟硫酸を作用させた。その結果適当な条件では α, π -dichloro-*d*-camphor は発烟硫酸により 30~35%の収率で異性化し x, x' -dichlorocamphor となることを知つた。

* 第1報 西川: 本誌 72, 303 (1952).

** Juso-nishino-cho Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 西光, 西川, 萩原: Proc. Japan. Acad. 27, 285 (1951).

尙発烟硫酸の代りに塩化スルホン酸の使用をも試みたが、この際は発烟硫酸の場合と同様 α -dichlorocamphor の生成を認めたがその収量は著しく劣り、而も未反応の α, π -dichloro-*d*-camphor が混入し、この両者の分離は著しく困難であつた。

上柳²⁾は α -chloro-*d*-camphor- π -sulfonic acid の母液からその組成は該スルホン酸に一致するが、左旋性を示す結晶体を捕捉し、本品を合成ピタカンファの製造法³⁾に従いスルホクロリド、更にジクロル体にまで誘導したが、この本体不明のジクロル体と著者が今得た x, x' -dichlorocamphor とはその融点、比旋光度値に於いて殆んど一致しているので混融試験を行つた結果、この両者は全く同一物質であることが判明した。斯くして樟腦誘導体に於いて次式に示す如き相互関係の存在することが明らかになった。

上式の $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ 間に於て異性化反応が行われていないことは既知文献³⁾から明らかである。又 $B' \rightarrow C' \rightarrow D'$ 間に於ても異性化反応が行われていないことは、その間の反応が $B \rightarrow D$ 間のそれと同一であり、又各物質がいずれも左旋性を示す事実から確實であろう。ところが著者が D を発烟硫酸で処理した場合にこれが異性化して D' となつたのであるから $A \rightarrow B'$ 間に於いてもこれと同様の異性化反応が行われていると想像し得る。

次にこの異性化現象を解明する最初の手段として α, π -dichloro-*d*-camphor に行つたと同様に次の3種の α, π -dihalocamphor (α, π -dibromo, α -chloro- π -bromo- 及び α -bromo- π -chloro-*d*-camphor) 及び3種の halocamphor (α -chloro, π -chloro- 及び α, ω -dibromo-*d*-camphor) を発烟硫酸で処理した。その結果は Table I の如く α, π -dihalo-*d*-camphor に於いてのみ α, π -dichloro-*d*-camphor に見られた如き異性化現象が起り3種の x, x' -dihalocamphor (以下 Table I に示す如く異性化生成物を原物質の上に x を冠して呼ぶ) が生成し π -chloro-*d*-camphor はラセミ化するのみであり、他の halocamphor では認め得る生成物を捕捉することが出来なかつた。

Table I

α, π -dichloro- <i>d</i> -camphor mp 118° $[\alpha]_D^{15} +87^\circ$	→ x, x' -dichlorocamphor mp 126° $[\alpha]_D^{20} -73^\circ$
α, π -dibromo- <i>d</i> -camphor mp 156° $[\alpha]_D^{24} +96.5^\circ$	→ x, x' -dibromocamphor mp 152° $[\alpha]_D^{21} -81^\circ$
α -chloro- π -bromo- <i>d</i> -camphor mp 138°	→ x, x' -chlorobromocamphor mp 156°
$[\alpha]_D^{24} +85.5^\circ$	$[\alpha]_D^{13} -89^\circ$
α -bromo- π -chloro- <i>d</i> -camphor mp 132°	→ x, x' -bromochlorocamphor mp 117.5°
$[\alpha]_D^{24} +106^\circ$	$[\alpha]_D^{21} -68^\circ$

実験の部

α, π -Dibromo-*d*-camphor の再ブロム化反応： x, x' -Dichlorocamphor の生成 α, π -dichloro-*d*-camphor 22 g と発烟硫酸 40 cc (20° に於ける比重 1.905, Cl-Winkler の表によれば SO_3 含量 10.6%) を氷冷下に混和し、これにブロム 10 g を添加し時々ふりまぜながら氷水中に置く、2 日間の後反応液を氷塊中に注ぎ、沈澱する油状体をエーテルに採り、炭酸ナトリウム液で洗淨し、エーテルを留去し淡黄色油状体 8 g を得。これに酢酸エチル、石油エーテルを加えて溶解し氷室に放置すると砂状結晶が器壁に附着析出。上澄液を傾瀉し

2) 上柳：本誌 71, 613 (1951).

3) 佐野：本誌 65, 4 (1944).

て除き、結晶をメタノールから再結晶し mp 124° の柱状結晶 1.2 g を得。更にメタノールから精製。mp 126° に固定。C₁₀H₁₄OCl₂ 計算値 C 54.29, H 6.39, Cl 32.08, 実験値 C 54.71, H 6.75, Cl 32.35, 分子量 210±10 (アルコール溶液 Barger 法)。[α]_D²⁰ = -73.0° (1.0%アルコール溶液)。先に傾瀉して除いた結晶母液を 10 数日間室温に放置すると mp 77° の針状結晶 3.0 g が析出。石油エーテルから再結晶。mp 84° に固定。本品は bromodichlorocamphor である。C₁₀H₁₃OCl₂Br 計算値 C 40.01, H 4.37, Cl+Br 50.31, 実験値 C 40.01, H 4.64, Cl+Br 50.41, [α]_D²⁰ = +57.0° (1.0%アルコール溶液)。

α,π-Dichloro-d-camphor の発煙硫酸による異性化反応: x,x'-Dichlorocamphor の生成

a) 発煙硫酸 120 cc (前反応に用いたと同濃度のもの、以下同じ) を氷水中に冷却し、これに細末とした α,π-dichloro-d-camphor (mp 118°) 45 g を少量宛ふりまぜながら投入。この際発熱と亜硫酸ガスの発生及び黒褐色の着色が認められる。投入後約 30 分で結晶は全部溶解し黒褐色透明の液となる。更に 3.5 時間氷水中に放置した後これを氷塊中に注加すると直ちに白色の結晶が析出して底部に沈着。1 夜放置した後結晶を濾取し、水酸化ナトリウム液で洗淨し乾燥すれば白色粉末状結晶 18 g を得。メタノールから再結晶すると柱状晶 mp 125°, 13 g。

b) α,π-dichloro-d-camphor 10 g をできるだけ少量の水酢酸に溶解し、発煙硫酸 30 cc を加えて放置し前反応と同様に処理し結晶性残留物 4 g を得。メタノールから再結晶し純粋な α,π-dichloro-d-camphor を得。x,x'-dichlorocamphor の存在はついに認めることが出来なかつた。

c) 40%発煙硫酸 (和光純薬社製品) 10 cc を氷水で冷却し、これに α,π-dichloro-d-camphor 4 g を少量宛ふりまぜながら投入溶解させる。2 時間後これを氷塊上に注ぎ析出する結晶を濾取し、水酸化アルカリ液と混和して洗淨し、濾過水洗。mp 122° 附近、収量 1.2 g。更にメタノールから再結晶し純粋な x,x'-dichlorocamphor となる。

α,π-Dichloro-d-camphor の塩化スルホン酸による異性化反応 塩化スルホン酸 60 cc に α,π-dichloro-d-camphor 10 g を氷冷下にふりまぜながら投入。この場合発煙硫酸を用いたときにくらべ著しく容易に溶解し、殆んど着色を認めず。1 日間氷室に放置後反応液を氷塊中に注入。析出物は始め白色の樹脂状体であるが後固化する。数時間後析出物を濾取し水酸化ナトリウム液で洗滌し乾燥する。収量 9 g。メタノール稍々多量を加えて加温溶解し、室温に放置すると x,x'-dichlorocamphor mp 126°, 1 g を得。母液を濃縮すると更に 5.5 g の結晶が得られるが、融点は 90~100° を示し、α,π-dichloro-d-camphor と x,x'-dichlorocamphor の混合物と考えられる。本品を亜鉛末、酢酸の還元反応に附し x,x'-dichlorocamphor mp 125° 0.7 g を得、その母液をヒドロキシルアミン溶液でオキシム化し π-chloro-d-camphoroxime mp 120°, 0.7 g を得。更に再結晶し mp 122° となり既知 π-chloro-d-camphoroxime との比較試験から確認。即ち α,π-dichloro-d-camphor が亜鉛末、酢酸還元法で π-chloro-d-camphor となつたのである。

α-Chloro-π-bromo-d-camphor の発煙硫酸による異性化反応: x,x'-Chlorobromocamphor の生成 α-chloro-π-bromo-d-camphor 25 g を発煙硫酸 50 cc に氷冷下溶解すると亜硫酸ガスの発生、発熱は α,π-dichloro-d-camphor と同様であるが、着色は最初黄赤色後黒褐色に変わる。4.5 時間後反応液を氷塊中に投じ、濾過、アルカリ洗滌、水洗、乾燥し mp 154° 附近の結晶 7 g を得。これをメタノールから再結晶し mp 156° のプリズム状結晶。C₁₀H₁₄OClBr 計算値 C 42.50, H 5.32, Cl+Br 43.40, 実験値 C 44.92, H 5.41, Cl+Br 42.76, [α]_D¹³ = -89° (1.0 % アルコール溶液)。

α,π-Dibromo-d-camphor の発煙硫酸による異性化: x,x'-Dibromocamphor の生成 α,π-dibromo-d-camphor 31 g を発煙硫酸 70 cc 中に氷冷しつつ投入すると発熱、亜硫酸ガスの発生が認められ、最初黄赤色ついで黒褐色となる。5 時間後氷塊中に注入し析出する結晶を濾取、水酸化ナトリウム液で洗滌、乾燥し、mp 144° 附近の結晶 12 g を得。これをメタノールから再結晶し mp 152° に固定する長板状又はプリズム状結晶。C₁₀H₁₄OBr₂ 計算値 C 38.79, H 4.51, Br 51.57, 実験値 C 39.03, H 4.75, Br 51.26, [α]_D¹⁴ = -81.0° (1.0 % アルコール溶液)。

α-Bromo-π-chloro-d-camphor の発煙硫酸による異性化: x,x'-Bromochlorocamphor の生成 α-bromo-π-chloro-d-camphor mp 127° (純品は 132°) 50 g を発煙硫酸 160 cc 中に氷冷しつつ溶解した後約 5 時間かきまぜ、反応液を氷上に流し出し、析出する結晶をエーテルにとり、水酸化アルカリ液で洗滌し、エーテルを留去すると 20 g の結晶性残留物を得。メタノールから再結晶し 16 g の結晶、mp 110° 附近が得られる。更にメタノールから再結晶し mp 117.5° に固定する結晶。C₁₀H₁₄OBrCl 計算値 C 45.20, H 5.32, Cl+Br 43.46, 実験値 C 45.08, H 5.24, Cl+Br 44.15, [α]_D²¹ = -68° (1.0%アルコール溶液)。

α-Chloro-d-camphor と発煙硫酸 α-chloro-d-camphor 9 g を 20 cc 発煙硫酸に氷冷下溶解し約 1 時間放置した後水中に注ぐ、析出物殆んどなく、エーテル抽出残留物 0.3 g を得たがそれ以上追及せず。

π-Chloro-d-camphor と発煙硫酸: π-Chloro-dl-camphor の生成 π-chloro-d-camphor 9 g を発煙硫酸 20 cc に氷冷下溶解し 1 夜氷室に放置した後氷塊上に注加し、析出物をエーテルで抽出し、エーテルを留去して白色結晶性残留物 4.5 g を得。mp 135° 附近。石油ベンジンから再結晶。mp 138.5°, [α]_D¹⁶ +3.2 (1.0%アルコール溶液)。本品を塩酸ヒドロキシルアミン、酢酸ナトリウムでオキシム化する。メタノールから短柱状

晶, mp 141° を析出. 既知 π -chloro-*dl*-camphoroxime と混融して融点降下せず.

α, ω -Dibromocamphor と発烟硫酸 α, ω -dibromo-*d*-camphor (mp 104° 附近) 15 g を 20 cc の発烟硫酸に溶解し放置すれば濁濁して白色沈澱を生ずる. 1.5 時間後水中に注加したが析出物少く, 黒褐色樹脂狀物を得たがそれ以上追及せず.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Treatment of four kinds of α, π -dihalo-*d*-camphor, i. e. α, π -dichloro-, -dibromo-, α -chloro- π -bromo- and α -bromo- π -chloro-*d*-camphor, with fuming sulfuric acid results in isomerization to give levorotatory x, x' -dihalocamphors in approximately 30% yield. With the exception of x, x' -dichlorocamphor, which was found identical with the dichlorocamphor of unknown structure obtained by Uyeyanagi²⁾, all the three dihalocamphors are new substances of unknown structure. This isomerization also proceeds with chlorosulfonic acid but more incompletely than by fuming sulfuric acid.

(Received February 28, 1952)

186. 西川正元：樟腦誘導体の合成研究 (第3報) α, π -Dihalocamphor

の発烟硫酸による異性化 その2 x, x' -Dihalocamphor の母核

Masamoto Nishikawa: Synthesis of Camphor Derivatives. III.

Isomerisation of α, π -Dihalocamphors with Fuming Sulfuric Acid. (2). Skeleton of x, x' -Dihalocamphors.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で α, π -dihalo-*d*-camphor を発烟硫酸で処理すると x, x' -dihalocamphor になることを明らかにしたが, その1つの x, x' -dichlorocamphor が上柳¹⁾の得た本体不明の dichlorocamphor に一致した事実を除き文献上これら x, x' -dihalocamphor に該当する物質の記載を見出し得ない. 即ちこれらは何れも未知の新化合物である. これら物質の構造を究明することは新化合物の本体を知るに止らず, 前記異性化反応の機相を明らかにすることに他ならぬ. 又既報の合成ビタカンファ-の新製法²⁾に於いてこれら異性体が副生する可能性がある故, 新製造法を完成する上にも本物質群の構造, 性質を知る必要がある.

x, x' -dihalocamphor の性質について先ず注目すべきことはその旋光性である. これら異性体は何れも原物質に対してほとんど正反対の比旋光度を示す. このことは x, x' -dihalocamphor が原物質の核自体或いは分子内の不斉炭素に関する光学異性体がある疑いを生ぜしめる. しかしながら x, x' -dichlorocamphor の化学的性質を原物質 α, π -dichloro-*d*-camphor に比較して検討してみると次の如き異同がある. α, π -dichloro-*d*-camphor の有するクロル1原子はカルボニル基の隣りに位置するため活性を帯び亜鉛末と酢酸で容易に還元されて水素原子と置換する. 又カルボニル基はこのクロル原子の影響で不活性となりカルボニル試薬に反応しない. 一方 x, x' -dichlorocamphor の分子内に有する酸素1原子は本物質の生成過程及び上柳の実験から類推してカルボニル基として存在することは略々確実と見られるが, 本物質は亜鉛末, 酢酸による還元法で何等変化を受けない. このことはクロル原子がカルボニル基の α -位に存在しないことを示唆するが, 本物質のカルボニル試薬に対する反応は陰性で α, π -dichloro-*d*-camphor と同様にカルボニル基が不活性であることが認められ, 一見矛盾した性質を示す. 又 x, x' -dichlorocamphor を合成ビタカンファ-製造法³⁾に則つて酢酸, 酢酸カリでアセチル化すると,

1) 上柳: 本誌 71, 613 (1951).

2) 西光, 西川, 萩原: Proc. Japan Acad. 27, 285 (1951).

3) 佐野: 本誌 65, 4 (1944).