187. 西川正元：樟腦誘導体の合成研究（第4報） α, π -Dihalocamphor の
発烟硫酸による異性化 その3 x, x' -Dihalocamphor の樟腦酸誘導体

Masamoto Nishikawa: Synthesis of Camphor Derivatives. IV.

Isomerisation of α, π -Dihalocamphors with Fuming

Sulfuric acid. (3). Camphoric acid Derivatives

from x, x' -Dihalocamphors

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で x, x' -dihalocamphor の母核の構造を探究し略々その目的を達成したと考える。今回標題の如く x, x' -dihalocamphor の樟腦酸誘導体を合成したがその目的は次の通りである。1) 第2報で述べたように4種の x, x' -dihalocamphor は各々それに相当する α, π -dihalo-*d*-camphor の発烟硫酸による同一処理によつて略々同収量で得られ、この間相似の旋光度変化を起し、又何れも同一結晶型を示す。尙前報で明らかにしたように x, x' -dichloro 及び x, x' -dibromocamphor は何れもその母核が *l*-camphor である。以上の事実からこれら4種の x, x' -dihalocamphor は同一構造の物質であると推定されるが、それだけの事実で断定を下すのは未だ早計であろう。そこでこれらの物質に同一の化学反応を行い、同一構造の物質として矛盾が生じないかどうかを検討する必要がある。2) 後述する理由により本実験から x, x' -dihalocamphor がその3及び4位にハロゲンを有するかどうか判明する。

さて、樟腦を樟腦酸に誘導するには古くから硝酸化法¹⁾が知られているが、このような激烈な方法を探ることとは母核の変異或いはハロゲン原子の転位等を生ずるおそれがあり、構造証明には適しない。それと同時に樟腦核の3及び4の位置についてハロゲンの有無を順次調査したい。このような意図からこれら4種のジハロゲン体を先ず Evans, Ridion, Simonsen の方法²⁾ 即ち無水酢酸を溶媒とし二酸化ゼレンで酸化して camphorquinone とし、次にこれを過酸化水素³⁾ でおだやかに酸化して樟腦酸或いは樟腦酸無水物とする方法をとつた。その成績を表に示す。

ゼレン酸化に対する4種の x, x' -dihalocamphor はいずれも殆んど同一態度を示したが、 x, x' -dibromo-及び x, x' -bromochloro-camphor についての本反応の収量は x, x' -dichloro-及び x, x' -chlorobromo-camphor-のそれ

1) Noyes: Am. Chem. J. **16**, 501 (1894).

2) Evans, Ridion, Simonsen: J. Chem. Soc. **1934**, 137.

3) 石館, 佐野: 本誌 **61**, 353 (1941);

Forster: J. Chem. Soc. **93**, 252 (1908); Houben, Pfankuch: Ber. **64**, 2719 (1931).

に比較して多少劣つた。この理由はこの酸化反応中前2者に於ては一部分解反応が起る結果であると想像される。このことは収量の劣る x, x' -dibromo- 及び x, x' -bromochloro-camphor の原物質がいずれもその α 位にブロム原子をもち、一方収量の秀れた x, x' -dichloro- 及び x, x' -chlorobromocamphor の原物質がその α 位にクロル原子をもつところから、このハロゲンの種類の相違に起因するものと解される。

4種の x, x' -dihalocamphor はいずれも本反応により黄色柱状の美麗な結晶体を与え、その分析値はいずれも dihalocamphorquinone のそれに一致する。ここで注目すべきことは4種の camphorquinone 体はいずれも2個のハロゲン原子を有していることである。若しこれら異性体がその原物質である α, π -dihalo-*d*-camphor と同じく α -位にハロゲンを有するものなれば、本反応によつて α -位の CHX が C=O に変化したのであるから当然消去されねばならない。最近 Jean Vène⁴⁾ が α -halocamphor を二酸化ゼレンで酸化するとハロゲンのない camphorquinone が生成することを報告していることはその有力なデータである。しかるにこれら4種のヒノン体はいずれも2個のハロゲン原子を有している。このことは4種の x, x' -dihalocamphor がその α -位 (3-位) にハロゲン原子を有しないことを示す。即ち原物質で α -位にあつたハロゲン原子が発烟硫酸による異性化反応の際 α -位から他の位置に転位していることを確実に証明したものに他ならぬ。

次にこれら x, x' -dihalocamphorquinone を氷酢酸中過酸化水素で酸化すると x, x' -dihalocamphoric anhydride となり、メタノール中炭酸ナトリウムアルカリ性で過酸化水素で酸化すると x, x' -dihalocamphoric acid となる。 x -dihalocamphoric acid をアセチルクロリドと加温すると脱水反応が起つて x, x' -dihalocamphoric anhydride となる。これらの諸反応に於ける4種の x, x' -dihalocamphor の差別は全然認められなかつた。樟腦酸及び樟腦酸無水物の3-位 (樟腦核の4-位) にハロゲンが存在すれば、このハロゲンカルボキシル基の α -位に位置するため強い活性を有し、水或いはアルカリ水溶液と煮沸すればハロゲンが脱去し、1-位のカルボキシル基との間に γ -ラク톤を形成する。或いはハロゲン原子が水酸基に変わりオキシカルボン酸となることが知られている⁵⁾。ところが以上4種の x, x' -dihalocamphor から誘導した x, x' -dihalocamphoric acid 及びその無水物はアルカリ或いは水によつてオキシカルボン酸或いはラク톤を生成せず又 x, x' -dichlorocamphoric acid は重鉛末・酢酸の還元反応により何等の変化をも起さない。以上の理由からこれら樟腦酸類の3-位 (樟腦核の4-位) にはハロゲン原子が存在しない。即ち4種の x, x' -dihalocamphor はその4-位にハロゲン原子を有しないことが推定される。

尚以上の諸反応によつて4種の x, x' -dihalocamphor はいずれも同一構造の物質であることを疑う余地はないであらう。

実 験 の 部

x, x' -Dichlorocamphorquinone x, x' -dichlorocamphor (mp 125°) 15 g, 二酸化ゼレン 20 g 及び無水酢酸 10 cc をアセチルクロルベンに容れ、油浴中に加熱し、約 15 時間穩かに煮沸還流させる (油浴温度 140~160°), 冷後固化した黒色の反應物に稀炭酸ナトリウム液を加え、よく破碎混和し少時間放置。次にアルカリ液不溶の黒色残留物を濾取し、これにアセトンを加え加温するとヒノン体は黄金色を呈して溶解。温時アセトン溶液を濾過して不溶の金属ゼレンを除き、アセトン液を濃縮放置すると黄金色結晶が析出。mp 189° 附近、収量 12 g。アセトン又は酢酸エチルから再結晶をくり返し mp 194° に固定する美麗な黄金色柱状結晶。C₁₀H₁₂O₂Cl₂ 計算値 C 51.06, H 5.15, Cl 30.18, 実験値 C 51.03, H 5.57, Cl 29.64。[α]_D²⁰ = +140° (1.0%クロロホルム溶液)。

x, x' -Dichlorocamphoric anhydride 1) x, x' -dichlorocamphorquinone 2 g を氷酢酸 40 cc に溶解し、これに 30%過酸化水素液 6 cc を滴下し水浴上に加温すると漸次ヒノン体の黄色が消失し無色透明の液となる。約 20 分加温した後これを室温に放置すると無色短柱状の結晶が析出。収量 1.5 g, mp 204°。更に酢酸エチルから再結晶し mp 207° に固定する短柱状結晶。C₁₀H₁₂O₃Cl₂ 計算値 C 47.81, H 4.819, Cl 28.25, 実験値 C 47.72, H 4.80, Cl 28.49。[α]_D²⁰ = +41.5° (2.0%クロロホルム溶液)。

2) x, x' -dichlorocamphoric acid 1 g にアセチルクロリド 5 cc を加え水浴上に加熱還流させる。はじめ塩酸ガスが発生するが暫時でガスの発生は止る。約 1 時間加熱後アセチルクロリドを留去し、結晶性残留物を酢酸エチルから再結晶。mp 207°。前反應で得た anhydride と混融するも融点降下せず。

4) Jeane Vène : C. A. **41**, 739 (1946)。

5) Aschan : Chem. Zentr. **1895**, II 971; Kipping : J. Chem. Soc. **75**, 125 (1899)。

***x,x'*-Dichlorocamphoric anhydride の亜鉛末、酢酸による還元反応** *x,x'*-dichlorocamphoric anhydride 1 g に亜鉛末 2 g, 氷酢酸 10 cc を加え, 水浴上に約 2 時間ふりまぜながら加熱し, 温時, 亜鉛末を濾過して除き, 濾液を減圧下に濃縮し, 水を加えて析出する結晶を濾取水洗. mp 205° の結晶 0.8 g を得. 酢酸エチルから再結晶し無色短柱状結晶 mp 207° となり原料 anhydride に他ならない. 以上により *x,x'*-dichlorocamphoric anhydride は亜鉛末酢酸により何等変化を受けないことが判る.

***x,x'*-Dichlorocamphoric acid** 1) *x,x'*-dichlorocamphorquinone 1 g を約 30 cc のメタノールに溶解し過酸化水素 5 cc を加え, ふりまぜながら炭酸カリウムの濃厚水溶液を滴下し, ヒノンの黄色が消失するに至つて止め, 暫時放置後酢酸で酸性とし, 減圧下に濃縮, 結晶性残留物を水洗し, 氷酢酸, 水から再結晶. 無色格子状の美しい結晶となる. 本品は 209° で発泡分解. $C_{10}H_{14}O_4Cl_2$ 計算値 C 44.60, H 5.246, Cl 26.36, 実験値 C 44.52, H 5.55, Cl 26.64. $[\alpha]_D^{14} = +6^\circ$ (1.0% アルコール溶液).

2) *x,x'*-dichlorocamphoric anhydride 0.5 g, 氷酢酸 5 cc, 水 3 g をアセチルコルベンに入れアスベスト網上に約 3 時間劇しく煮沸. 漸次結晶は溶消し遂に透明の液体になる. 反應終了後氷酢酸を減圧下に留去し, 水を加えると白色結晶が析出. mp 205° (発泡融解). 収量約 0.5 g, 前記 *x,x'*-dichlorocamphor である.

***x,x'*-Dibromocamphorquinone** *x,x'*-dibromocamphor 10 g, 二酸化ゼレン 15 g 及び無水酢酸 10 cc を *x,x'*-dichlorocamphorquinone の場合と同様に反應させ, 黄金色柱状結晶 mp 190° 附近 (decomp) の反應体 4 g を得. 本反應では前反應と異り目的物は一部分分解するらしくアルカリ洗淨液は著しく黄褐色を呈し, 収量は劣る. アセトンから再結晶し黄金色柱状結晶, mp 218° (decomp). $C_{10}H_{12}O_2Br_2$ 計算値 C 37.045, H 3.734, Br 49.342, 実験値 C 37.53, H 5.39, Br 49.85, $[\alpha]_D^{21} = +39^\circ$ (1.0% アルコール溶液).

***x,x'*-Dibromocamphoric anhydride** *x,x'*-dibromocamphoric acid (後出) 1.5 g にアセチルクロリド 5 cc を作用させて得. mp 247°, 収量定量的. 酢酸エチルから再結晶. $C_{10}H_{12}O_3Br_2$ 計算値 C 35.30, H 3.558, Br 47.02, 実験値 C 35.60, H 4.43, Br 47.38. $[\alpha]_D^{14} = +25^\circ$ (0.4% クロロホルム溶液).

***x,x'*-Dibromocamphoric acid** *x,x'*-dibromocamphorquinone 3 g をアセトンに加熱溶解し, これに 30% 過酸化水素液 15 cc を加え, 炭酸カリウム溶液を滴加して脱色させ, 次いで稀塩酸で酸性とし, 反應液を減圧下に濃縮し, 結晶残留物 2 g を得. mp 190° 附近 (発泡融解). エーテル, クロロホルムから再結晶し, mp 205° (発泡融解) の砂状結晶. $C_{10}H_{14}O_4Br_2$ 計算値 C 33.525, H 3.942, Br 44.655, 実験値 C 33.74, H 4.30, Br 44.46. $[\alpha]_D^{16} = +5^\circ$ (1.0% アルコール溶液).

***x,x'*-Chlorobromocamphorquinone** *x,x'*-chlorobromocamphor 10 g, 二酸化ゼレン 15 g 及び無水酢酸 10 cc を *x*-dichlorocamphorquinone の場合と同様に反應させ, アセトンから黄色柱状結晶. mp 210° 附近 8 g を得. アセトンから再結晶し mp 216° に固定. $C_{10}H_{12}O_2ClBr$ 計算値 C 42.939, H 4.328, Cl+Br 41.283, 実験値 C 43.30, H 4.72, Cl+Br 41.66, $[\alpha]_D^{23} = +70.0^\circ$ (1.0% クロロホルム溶液).

***x,x'*-Chlorobromocamphoric anhydride** *x,x'*-chlorobromocamphorquinone 2 g を氷酢酸 40 cc に加熱溶解し, 30% 過酸化水素液 8 cc を滴下約 20 分加熱後放置すると短柱状結晶が析出. mp 218° 附近, 収量 1.5 g. 酢酸エチルから再結晶, mp 220~221° に固定. $C_{10}H_{12}O_3ClBr$ 計算値 C 40.614, H 4.094, Cl+Br 39.048, 実験値 C 40.71, H 4.45, Cl+Br 39.35, $[\alpha]_D^{24} = +22.0^\circ$ (1.0% クロロホルム溶液).

***x,x'*-Chlorobromocamphoric acid** *x,x'*-chlorobromocamphoric anhydride 1.0 g 氷酢酸 10 cc, 水 5 cc を 5 時間煮沸還流して加水分解する. 収量定量的, エーテル, クロロホルムから再結晶. mp 205° (発泡融解). $C_{10}H_{14}O_4ClBr$ 計算値 C 38.280, H 4.502, Cl+Br 36.805, 実験値 C 38.77, H 5.26, Cl+Br 36.35. $[\alpha]_D^{24} = +5^\circ$ (2.0% アルコール溶液).

***x,x'*-Bromochlorocamphorquinone** *x,x'*-bromochlorocamphor 9 g, 二酸化ゼレン 18 g 及び無水酢酸 5 cc を *x,x'*-dichlorocamphorquinone の場合と同様に反應させ. メタノールから 197° で発泡分解する黄金色柱状結晶 4 g を得. アセトンから再結晶し mp 201° (発泡分解) の結晶. 本反應では *x,x'*-dibromocamphorquinone と同様分解反應が相当に起るようである. $C_{10}H_{12}O_2BrCl$ 計算値 C 42.939, H 4.328, Br+Cl 41.283, 実験値 C 44.28, H 4.62, Br+Cl 40.05, $[\alpha]_D^{27} = +130^\circ$ (1.0% クロロホルム溶液).

***x,x'*-Bromochlorocamphoric anhydride** *x,x'*-bromochlorocamphorquinone 2 g を氷酢酸 30 cc に加熱溶解し, これに 30% 過酸化水素液 5 cc を添加して酸化反應を行い mp 227° の結晶 1.5 g を得. 酢酸エチルから再結晶したが融点に変化せず. $C_{10}H_{12}O_3BrCl$ 計算値 C 40.614, H 4.094, Br+Cl 39.048, 実験値 C 40.98, H 4.52, Br+Cl 36.40, $[\alpha]_D^{21} = +38.0^\circ$ (1.0% のクロロホルム溶液).

***x,x'*-Bromochlorocamphoric acid** *x,x'*-bromochlorocamphoric anhydride 1.0 g, 氷酢酸 10 cc, 水 5 cc を加熱還流して加水分解し, 約 0.7 g の *x,x'*-bromochlorocamphoric acid を得. エーテル, クロロホルムから再結晶し mp 209° (発泡融解). $C_{10}H_{14}O_4BrCl$ 計算値 C 38.28, H 4.502, Br+Cl 36.805, 実験値 C 39.95, H 4.87, Br+Cl 35.74, $[\alpha]_D^{24} = 0^\circ$ (1.0% のアルコール溶液).

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

The four kinds of x,x' -dihalocamphor, i. e. x,x' -dichloro-, x,x' -dibromo-, x,x' -chloro-bromo- and x,x' -bromochlorocamphors, were oxidized with selenium dioxide in acetic anhydride to camphorquinone compounds, and further to camphoric acid and camphoric anhydrides by oxidation with hydrogen peroxide. From the results obtained, it was concluded that the all four dihalocamphors do not possess halogen atoms in the 3- and 4-positions, and that all the four halocamphors possessed identical structures.

(Received February 28, 1952)

188. 西川正元：樟腦誘導体の合成研究（第5報） α,π -Dihalocamphor の発烟硫酸による異性化 その4 x,x' -Chlorobromocamphor 及び x,x' -Bromochlorocamphor の亜鉛末、酢酸による還元反応

Masamoto Nishikawa: Synthesis of Camphor Derivatives. V. Isomerisation of α,π -Dihalocamphors with Fuming Sulfuric Acid. (4). Reduction of x,x' -Chlorobromocamphor and x,x' -Bromochlorocamphor with Zinc Dust and Acetic Acid.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

第3報及び前報で4種の x,x' -dihalocamphor は同一構造の物質でしかもその母核は *l*-camphor であることを証明した。従つて x,x' -dihalocamphor の有する2個のハロゲン原子の位置が判明すれば本物質群の構造が確定する筈である。前報で x,x' -dihalocamphor はその3-及び4-位にハロゲン原子を保有しないことを明らかにした。それ故この2個のハロゲン原子の位置は5~10位に限定されたことになる。また第3報で x,x' -dichlorocamphor に亜鉛末、酢酸の還元反応を試み何等の変化も見られなかつたが、 x,x' -dibromocamphor に本反応を適用すると2個のブロム原子は完全に消去されて *l*-camphor が生成すると述べた。このことは亜鉛末、酢酸還元反応は x,x' -dihalocamphor のクロル原子には作用しないがブロム原子のみ選択的に還元することを示す。

これ等の事実から次のことが考えられる。 x,x' -chlorobromocamphor 及び x,x' -bromochlorocamphor を上述の如く亜鉛末、酢酸で還元すればブロム原子のみ還元消去され、その結果2種の monochlorocamphor が生成するであろう。ここに生成した2つの monochlorocamphor の構造が判ればそのクロル原子の位置が明らかになる筈である。 x,x' -chlorobromocamphor 及び x,x' -bromochlorocamphor 両者の有するクロル原子はその原物質 α -chloro- π -bromo-*d*-camphor 及び α -bromo- π -chloro-*d*-camphor の各々の α -位及び π -位に存在したものである。既に4種の x,x' -dihalocamphor はいずれも互に同一構造の物質であることは確定している。従つてこの2つのクロル原子の位置はとりまなおさず4種の x,x' -dihalocamphor のもつ2つのハロゲンの位置であるに相違なく、しかもこれによつて原物質 α,π -dihalo-*d*-camphor の発烟硫酸による異性化の際2つのハロゲン原子がどのような行動をとつたかが明らかになる筈である。

以上の考察から x,x' -chlorobromocamphor 及び x,x' -bromochlorocamphor に亜鉛末、酢酸による還元反応を試みた。その結果多少の困難はあつたが予想の如く x,x' -chlorobromocamphor からは (I), mp 170°, $[\alpha]_D^{17} - 32^\circ$ (アルコール); x,x' -bromochlorocamphor からは (II), mp 138~139°, $[\alpha]_D^{17} - 96^\circ$ (クロロホルム) の2種の monochlorocamphor に一致する結晶体を得ることが出来た。

既知 monochlorocamphor は Table I に示す如く6種存在する。

今ここに得た2種の monochlorocamphor を本表に照合すると (II) はその融点、比旋光度が明らかに *trans*- π -chloro-*l*-camphor に一致する。(II) 及び (II) のオキシムを既知の *trans*- π -chloro-*d*-camphor 及びそのオキシムと比較試験を行つて次の結果を得た (Fig. 1)。