

テトラクロロシクロヘキサノンと塩基の反応¹⁾

田中修一, 川副裕一, 田口胤三
九州大学薬学部²⁾

Reactions of Tetrachlorocyclohexanone with Bases¹⁾

SHUICHI TANAKA, YUICHI KAWAZOE and TANEZO TAGUCHI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received June 7, 1974)

The reactions of 2,2,6,6-tetrachlorocyclohexanone (**1**) with bases were examined. The uses of sodium alkoxide in dimethylformamide and formate salts in formic acid were found to afford 2-alkoxy-3-chlorophenols and 2,2,6,6-tetrachlorocyclohexanol, respectively, in excellent yields. A facile synthetic route for 2-chlorocyclopentanone was also proposed.

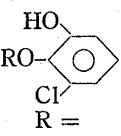
われわれは polyhalocyclohexanone と塩基の反応について検討しているが 2,2,6,6-tetrachlorocyclohexanone (**1**) をピリジンと処理し収率よく 2,6-dichlorophenol (**2**) へ導く方法を見出し, **1** の合成の改良法と共に報告した.³⁾ その後さらに **1** と各種塩基との反応を検討していたところ, **2, 3** の新しい知見をえたので報告したい.

アルコールとの反応

1 に EtOH 中 EtONa を働かせて油状物を取り出した. その元素分析値は $C_8H_{11}O_3Cl$ に一致したがガスクロマトグラフは保持時間の近接した 2 成分の混合物であることを示した. その赤外線吸収スペクトル (IR) には弱い OH および **2** 本に枝分れしたエステルの吸収, 核磁気共鳴スペクトル (NMR) にはオレフィン性プロトン (6.88 ppm) の吸収を示した. 一方既知の 2-chloro-1,2-epoxycyclopentane-1-carboxylic acid (**16**)⁴⁾ のエステル化によっても類似の性状を示す混合物がえられたことより, 生成物は ethyl 2-chloro-1,2-epoxycyclopentane-1-carboxylate (**3**) とその構造異性体である ethyl 2-chloro-1-hydroxy-2-cyclopentene-1-carboxylate (**4**) であると推定した (その混合比はオレフィン性プロトンとエチルの吸収からみてほぼ 1:1).

一方 **1** にジメチルホルムアミド (DMF) を溶媒としてアルコールを働かせると, 転位反応はおきなくて 2-alkoxy-3-chlorophenol (**6**) を生成することがわかった (Table I). **1** にアルコールが働き, まず epoxide 体 (**5**) を生成し, **5** にさらにアルコールが作用して脱 HCl し, 芳香化したと考えられる. ところで **1** を AcOH-NaCN と処理すると 2,6,6-trichloro-1,2-epoxycyclohexanecarbonitrile (**7**) を生成することが知られている.⁵⁾ そ

TABLE I. 2-Alkoxy-3-chlorophenol (**6**) derived from **1** by Reaction with Alcoholate in DMF

 R =	bp (mmHg) (°C)	Yield (%)	IR $\nu_{\max}^{\text{liq. film}}$ cm ⁻¹	NMR(CDCl ₃)	Analysis (%)			
					Calcd.		Found	
					C	H	C	H
Et-	63—65 (2)	40	3400(OH)	6.90(Ar-H) 5.87(OH)	55.66	5.26	55.99	5.04
C ₆ H ₅ CH ₂ -	138—140 (3)	30	3460(OH)	6.84(Ar-H) 5.20(OH)	66.53	4.72	66.28	4.62
 -	162—163 (15)	10	3460(OH)	—	63.57	6.67	63.22	6.69
tert-Bu-	60—63 (2)	45	3490(OH)	6.80(Ar-H) 5.57(OH)	59.85	6.53	59.69	6.39

1) 日本薬学会第 93 年会, 東京, 1973 年 4 月, 一部発表.

2) Location: Maedasi Higashiku, Fukuoka.

3) 田中修一, 川副裕一, 田口胤三, 有機合成化学, 31, 972 (1973).

4) F. Reicheneder, H. Fuchs, Ger. Patent 1195302 (1965) [C.A., 63, 13213 (1965)].

5) G.I. Fray, Tetrahedron, 19, 1195 (1963).

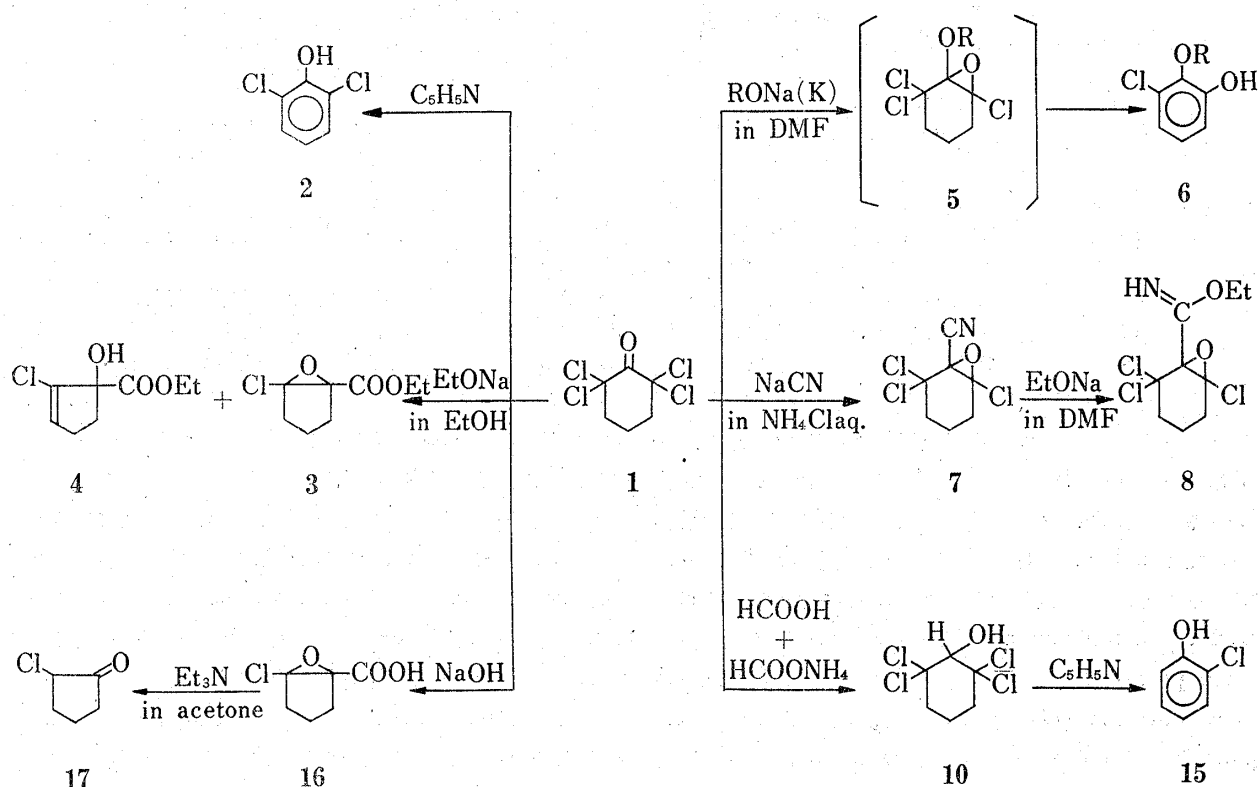


Chart 1

の7は5と類似した構造であるから、7をDMF中アルコラートと処理してみたが2-cyano-3-chlorophenolは得られず、ethyl 2,6,6-trichloro-1,2-epoxycyclohexanecarboximidate (8)を生成した。なお7の合成は1をNH₄Clと共にNaCN水溶液と攪拌することにより著しく改良できた(収率88.3%)。

ギ酸塩による還元

1を芳香化と同時にアミンに導くことを目的とし、まず1をオキシム、ヒドラゾンなどに導こうとしたが生成し難かった。そこで1をLeuckart反応にかけアミノ化と同時に芳香化を試みた。ところが1をギ酸-ギ酸アン

TABLE II. Reaction of Ketones with Formic Acid and Formate Salt

Ketone	Reagent	Bath temp. (°C)	Time (hr)	Product	Yield (%)
2,2,6,6-Tetrachlorocyclohexanone (1)	HCOOH	140—160	6	a)	—
2,2,6,6-Tetrachlorocyclohexanone (1)	HCOOH + HCOONa	150—170	6	10	97.5
2,2,6,6-Tetrachlorocyclohexanone (1)	HCOOH + HCOONH ₄	150—170	6	10	74.0
2,2,6,6-Tetrachlorocyclohexanone (1)	HCOOH + HCONH ₂	150—170	6	10	37.0
2,2,6,6-Tetrachlorocyclohexanone (1)	HCOONH ₄	140—160	9	10	37.0
2,2,6,6-Tetrachlorocyclohexanone (1)	LiAlH ₄ in ether	room temperature	5	10	53.6
2,2,6,6-Tetrabromocyclohexanone	HCOOH + HCOONa	90—100	5	11	35.0
2-Chlorocyclohexanone	HCOOH + HCOONa	160—180	8	12	21.0
2-Acetoxycyclohexanone	HCOOH + HCOONa	150—170	7	13	45.0
ω,ω,ω-Trichloroacetophenone	HCOOH + HCOONH ₄	190—210	16	14	24.0
Cyclohexanone	HCOOH + HCOONa	140—160	6	a)	—
2-Carbethoxycyclohexanone	HCOOH + HCOONa	150—170	8	a)	—
Benzophenone	HCOOH + HCOONa	150—170	21	a)	—
Camphor	HCOOH + HCOONa	150—170	26	a)	—

a) recovery of starting material

10=2,2,6,6-tetrachlorocyclohexanol

11=o-bromophenol

12=2-formyloxycyclohexanol (mix. of *cis* and *trans* isomer)

13=2-acetoxycyclohexanol (mix. of *cis* and *trans* isomer)

14=2,2,2-trichloro-1-phenylethanol

TABLE III. Physical Properties and Elemental Analysis of Products Listed in Table II

Compd.	bp (mmHg) or mp (°C)	Nujol or IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq. film}}$ (OH) cm ⁻¹	Formula	Analysis (%)			
				Calcd.		Found	
				C	H	C	H
10	mp 65 (pet. ether)	3470	C ₆ H ₈ OCl ₄	30.28	3.39	30.31	3.44
11	80±5(17)	3410	C ₆ H ₅ OBr	—	—	—	—
12	130±5(17)	3400	C ₇ H ₁₂ O ₃	58.31	8.39	58.66	8.10
13	123±5(17)	3430	C ₈ H ₁₄ O ₃	60.73	8.92	60.44	9.14
14	143±5(16)	3400	C ₈ H ₇ OCl ₃	42.60	3.12	42.43	3.24

モンと共に 140—160° に加熱すると, 2,2,6,6-tetrachlorocyclohexanol (10) へ収率よく還元されてしまうことがわかった (Table II). 従来ギ酸あるいはギ酸塩が還元性を示すことはよく知られているが, ケトンをアルコールへ還元した例はないようである. それでこの還元反応を 2, 3 しらべてみるとおおよそつぎのようなことがわかった (Table II). 1) ギ酸のみでは還元はおきない. 1 と等モルのギ酸アンモンまたはギ酸ソーダの存在が必要であること, 2) 2,2,6,6-tetrabromocyclohexanone, 2-chlorocyclohexanone, 2-acetoxycyclohexanone, ω,ω,ω -trichloroacetophenone などが還元をうけること, しかし tetrabromocyclohexanone は脱 HBr-芳香化して *o*-bromophenol (11) を生成する. また 2-chlorocyclohexanone は還元の際に formyl 基が導入されて 2-formoxycyclohexanol (12) を生成する. 3) Cyclohexanone, 2-ethoxycarbonylcyclohexanone, benzophenone, camphor などは還元されないことである. なお 1 を還元して得られる 10 をピリジンと共に加温すると 74.1% の収率で *o*-chlorophenol (15) へ導くことができた (Chart 1), (Table II, III).

2-Chlorocyclopentanone (17) の合成

1 を KOH 水溶液と共に氷冷下攪拌すると 87.3% の収率で 2-chloro-1,2-epoxycyclopentanecarboxylic acid (16) を生成することが報告されている.⁴⁾ 16 とトリエチルアミンのアセトン溶液を加温すると, 脱炭酸して 91% の収率で 17 へ誘導できることがわかった. 1 (または cyclohexanone) より 17 へ至る上記の方法は 17 の合成法として有用であろう (Chart 1).

実験の部⁶⁻¹⁰⁾

1 と EtONa-EtOH の反応 EtONa (0.05 mole) の EtOH (10 ml) 溶液に氷冷攪拌下, 1 (2.36 g) の EtOH (10 ml) 溶液を滴下, 1 hr 攪拌後, 減圧下 EtOH 留去. 少量の水を加えてエーテル抽出. 乾燥後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (LCG) に付しベンゼン溶出部より bp 110±10° (12 mmHg) の 3 と 4 の混合物 (1: 1) 0.9 g (47.2%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq. film}}$ cm⁻¹: 3440 (OH), 1762, 1738 (C=O), 1298, 1280 (C-O), 1130, 1110 (C-O). NMR (CDCl₃) ppm: 6.88 (1H), 4.33 (4H), 2.30, 1.70 (11H), 1.35 (6H). Anal. Calcd. C₈H₁₁O₃Cl: C, 50.40; H, 5.82. Found: C, 50.68; H, 5.91.

1 と RNa(K) の反応 (一般法) RNa(K) (0.05 mole) の DMF (40 ml) 溶液に氷冷攪拌下, 1 (2.36 g) の DMF (10 ml) 溶液を滴下. 1 hr 攪拌後, 約 50 ml の水および 10% HCl を加えて塩酸酸性としエーテル抽出. 乾燥後 LCG に付し, ベンゼン溶出部を減圧蒸留により精製 (Table I).

1 と NaCN の反応 28% NH₄OH (3 ml), 飽和 NH₄Cl 水 (20 ml), EtOH (7 ml), NaCN (0.5 g) および 1 (2.36 g) を氷冷下, 約 10 hrs 攪拌. エーテル抽出. 乾燥後, 減圧蒸留. bp 150±5° (15 mmHg) の 7 2.0 g (88.3%) を得. Anal. Calcd. C₇H₆ONCl₃: C, 37.12; H, 2.67; N, 6.18. Found: C, 36.99; H, 2.64; N, 6.27.

7 と EtONa の反応 7 (2.26 g) を上記 1 と RNa の反応の一般法と同様の方法で EtONa (0.05 mole) と処理. エーテル抽出液より bp 140±5° (15 mmHg) の 8 1.25 g (45.9%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq. film}}$ cm⁻¹: 3300 (NH), 1650 (C=N). NMR (CDCl₃) ppm: 4.28 (2H), 2.35, 1.70 (7H), 1.40 (3H). Mass Spectrum *m/e*: 271 (M⁺).

6) mp および bp は未補正.

7) LCG: 約 100 倍量のシリカゲル (Kiesel gel, Merck 製, 0.05—0.2 mm) を充填剤として使用.

8) IR: IR-A (日本分光) を使用.

9) NMR: C-60H 型 (日本電子) 60 MHz, TMS を内部標準とした.

10) GLC: Yanagimoto G-800, 5% SE 30 on chamelite (60—80 mesh) 4 m×3 mmφ column, column temp. 200°, Gas flow rate 1.0 kg/cm².

Anal. Calcd. $C_9H_{12}O_2NCl_3$: C, 39.66; H, 4.44; N, 5.14. Found: C, 39.59; H, 4.51; N, 5.08.

Ketone とギ酸-ギ酸塩の反応(一般法) Ketone (0.01 mole), ギ酸 (0.01 mole), およびギ酸塩 (0.01 mole) の混合物を加熱還流 (Table II) 後, 少量の水を加えてエーテル抽出. 飽和 $NaHCO_3$ 水で洗い乾燥, エーテル留去, 残渣を LCG 処理したのを蒸留あるいは再結晶にて精製 (Table III).

10 とピリジンの反応 10 (0.5 g) のピリジン (2 ml) 溶液を 7 hr 還流後, 氷水を加えて 10% HCl で酸性としエーテル抽出. 乾燥後, 減圧蒸留, bp $65 \pm 5^\circ$ (15 mmHg) の 15 0.2 g (74.1%) を得. 標品の IR および GLC と一致.

1 と NaOH 水の反応 NaOH (2.2 g) の水 (20 ml) 溶液に氷冷攪拌下 1 (2.36 g) を少量づつ加える 1 hr 放置後, 塩酸酸性としエーテル抽出. 乾燥, エーテル留去後, 残渣を石油エーテルから再結晶. mp $130-131^\circ$ の無色プリズム晶の 16 1.42 g (87.3%) を得. Anal. Calcd. $C_6H_7O_3Cl$: C, 44.32; H, 4.34. Found: C, 44.38; H, 4.22.

17 の生成 16 (6.10 g) のアセトン (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (7.58 g) を加えて 2 hr 還流. アセトン留去後, 残渣に水を加えてエーテル抽出. 乾燥, エーテル留去後, 減圧蒸留. bp $120 \pm 5^\circ$ (13 mmHg) の 17 4.05 g (91%) を得. IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 1760 (C=O). Anal. Calcd. C_8H_7OCl : C, 50.65; H, 5.95. Found: C, 50.40; H, 5.89.

謝辞 元素分析, 機器分析を測定された本学分析室の諸氏に深謝します.

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
95 (2) 241-242 (1975)

UDC 547.91.02 : 581.192

各地産植物精油に関する研究 (第 37 報¹⁾) キタコブシの精油成分 その 1²⁾

藤田安二,^{3a)} 菊池光子,^{3b)} 藤田眞一^{3c)}

大阪工業技術試験所,^{3a)} 日本大学工学部,^{3b)} 武庫川女子大学教育科^{3c)}

Miscellaneous Contributions to the Essential Oils of the Plants from Various Territories. XXXVII.¹⁾ On the Components of the Essential Oils of *Magnolia Kobus* DC. var. *borealis* SARG. (1)²⁾

YASUJI FUJITA,^{3a)} MITSUKO KIKUCHI,^{3b)} and SHIN-ICHI FUJITA^{3c)}

Government Industrial Research Institute, Osaka,^{3a)} Faculty of Technology, Nihon University^{3b)}, and Department of Education, Mukogawa Women's University^{3c)}

(Received August 1, 1974)

The essential oil of *Magnolia Kobus* DC. var. *borealis* SARG. from Sapporo, Hokkaido, was examined. The yield of shoot oil was about 0.2% and that of branchlets was 0.03%. The characteristic constituents of these oils are limonene, 1,8-cineole, *p*-cymene, *l*-camphor, and α -terpineol.

キタコブシ *Magnolia Kobus* DC. var. *borealis* SARG. は北海道および本州北部, 中部日本海岸地方に産するもので, コブシに比し葉も花もやや大きいのが特徴であるといわれている.⁴⁾ 著者らは前報¹⁾ のコブシ *M. Kobus* DC. との精油成分の比較を行なうために, まず北海道産のキタコブシの精油成分の検索を行なった.

1) 第 36 報: 藤田安二, 菊池光子, 藤田眞一, 薬誌, 95, 162 (1975).

2) 日本化学会, 第 13 回, 香料, テルペンおよび精油化学に関する討論会で発表, 鹿児島, 1969 年 10 月.

3) Location: a) Midoriga-oka, Ikeda-shi, Osaka; b) Tamura-cho, Koriyama-shi, Fukushima; c) Ikebiraki-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo.

4) C.S. Sargent, "Trees and Shrubs," II, Houghton Mifflin Co., Boston-New York, 1913, p. 57.; 大井次三郎, "日本植物誌, 至文堂, 東京, 1965, p. 649.