

シクロアルカノン類に関する研究 (第2報)

2-Cyclohexenyl cyclohexanone の Acyl hydrazone 類の合成

伊田光雄¹⁾, 三木嘉明²⁾, 奥村重雄

Studies on Cycloalkanones

Part II. Synthesis of 2-Cyclohexanone acylhydrazones.

Mitsuo IDA, Yoshiaki MIKI, Shigeo OKUMURA

2-Cyclohexenyl cyclohexanone acylhydrazones have been prepared by condensing 2-cyclohexenyl cyclohexanone with a variety of acylhydrazides.

Antimicrobial, insecticidal and pharmacological activities have been tested.

Acyl hydrazone 類は常法により各種酸のエステルをヒドラチンヒドラートと縮合して得られる Acid-hydrazone に Cyclohexenyl-cyclohexanone を作用して合成した。第1表には著者等の合成した Acid-hydrazone の M.P. 並びに収率を掲げた。

Cyclohexenyl cyclohexanone と acid hydrazone との縮合反応は直接両者の混合物を加熱する方法では起り難く、触媒として少量の氷酢酸を添加することによ

り反応を早め且つ収率の増加することを認めた。かくして得られた 2-Cyclohexenyl cyclohexanone の acylhydrazone 類の M.P. 及び収率を第2表にまとめて示した。

- 1) 日本化学株式会社王子工場
- 2) 三菱商事会社社名古屋支店

第1表

	原料エステル	酸ヒドラチド			原料エステル	酸ヒドラチド	
		融点°C	収率%			融点°C	収率%
1	Acetic-	B.P. 94-97 (2 m.m.)	54	12	β -Resorcylic-	245	56
2	Chloroacetic-	348-350	50	13	3,5-Diiodo salicylic-	176	61
3	Butyric-	B.P. 138-141 (2 m.m.)	53	14	p-Chlorophenoxy acetic	112	81
4	Oxalic-	240	78	15	p-Hydroxy salicylic	201	78
5	Succinic-	167-168	63	16	4-Hydroxy 3,5-dichloro salicylic-	175	79
6	Fumaric-	—	—	17	Piperonyl succinic-		72
7	Benzoic-	112	90	18	Picolinic	97	90
8	p-Nitrobenzoic-	210	67	19	Cyanoacetic-	107	95
9	m-Nitrobenzoic-	152	70	20	p-Aminobenzoic-	220	83
10	Anthranilic-	120-122	64	21	p-Dimethyl aminobenzoic-	170-171	93
11	Dichloro anthranilic-	161-164	61	22	p-Chloro- phenoxyacetic-	152-154	81

上に得られた acyl hydrazone 類の各種生理作用については別の機会に報告することとして、各種細菌類に対する抗菌性についての試験結果は結論として第1報に述べた Sulfonylhydrazone よりも効果は微弱であったが、農業特に除草剤として注目に値する強力なものを見出すことができた。

実験の部

[1] 2-Cyclohexenyl cyclohexanoneacetyl hydrazone の合成

1-a Hydrazide の合成¹⁾

ヒドラチンヒドラート75gを丸底フラスコにとり還流冷却器をつけ水浴上で加熱しつつ酢酸エチル110gを滴下終って後48時間還流し反応混合物をエーテルで抽出して未反応エステル分を除去する。残渣を減圧下に水分を除去し氷と食塩で強冷すると固化する。これを減圧蒸溜すると白色の針状結晶が得られる。B.P. 94~97°C (3m. m). 収量51g (54%)。

1-b Hydrazone の合成

上記 Hydrazide 1.5g に 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3g, 触媒として少量の氷酢を加え水浴上で1時間加熱する。反応物は粘稠の油となり結晶状に得られなかったが、これにヘキサンを加えると結晶化する。ろ過しヘキサンより再結晶する。M.P. 110~112°C, 収量1.4g (44%)。

[2] 2-Cyclohexenyl cyclohexanonechloroacetyl hydrazone の合成

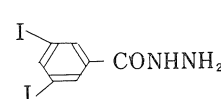


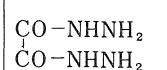
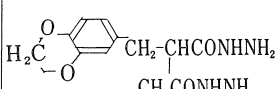
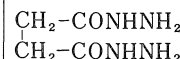

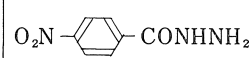
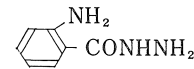

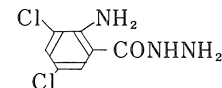

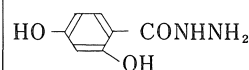
2-a エステルの合成²⁾

クロル酢酸100gに無水エタノール60gと濃硫酸12.5gを加えて水浴上で6時間還流後、重曹水で中和、エーテルでエステル分を抽出し水で数回洗滌、無水芒硝で乾燥する。エーテルを溜去し常圧蒸溜すれば無色芳香性の液体が得られる。B.P. 141~143°C. 収量100g (80%)。

2-b Hydrazide の合成

上記エステル60gにヒドラチンラート20gを加えて15時間水浴上で還流後冷却して得られる沈澱をろ過、乾燥しアルコールより再結晶する。M.P. 348~350°C. 収量27g (50%)。

第2表

	酸ヒドラチド	酸ヒドラゾン			酸ヒドラチド	酸ヒドラゾン	
		融点°C	収率%			融点°C	収率%
1	CH ₃ CONHNH ₂	110-112	44	10	 CONHNH ₂	130-131	23
2	ClCH ₂ CONHNH ₂	1	32	11	Cl-  -OCH ₂ CONHNH ₂	156	25
3	C ₃ H ₇ CONHNH ₂	101-103	15	12	HO-  -CONHNH ₂	105-103	31
4		162-164	15	13		119-121	11
5		137	16	14	 CONHNH ₂	107	42
6		146-148	34	15	CNCH ₂ CONHNH ₂	138-9	67
7		225-230	26	16	H ₂ N-  -CONHNH ₂	87-90	28
8		139-142	11	17	Cl-  -OCH ₂ CONHNH ₂	※ 141-3	18
9		151-153	62				

※ Cyclohexanone hydrazone

2-c Hydrazone の合成

上記 Hydrazide 1.23g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3g と少量の水酢酸を水浴上で4時間反応させる。粘性油状反応物質に水酢酸を加えて結晶させ、ヘキサン、水の順で洗い稀アルコールより再結晶する。M.P. 350°C 以上。収量 1.02g (32%)。

〔3〕 2-Cyclohexenyl cyclohexanone butyryl hydrazone の合成

3-a Hydrazide の合成

酪酸エステル⁹⁾ 90g, ヒドラチンヒドレート47gを72時間還流後反応物を減圧蒸留して B.P. 138~141°C (20 m.m) の溜分を採取する。収量42g (53%)。

3-b Hydrazone の合成

上記 Hydrazide 3g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 14g, 水酢の混合物を3時間反応させてアセトンを加えて目的物を結晶させる。アセトンより再結晶する。M.P. 101~103°C 収量1.5g (15%)。

〔4〕 2-Cyclohexenyl cyclohexanone oxalyl dihydrazone の合成

4-a Hydrazide の合成⁹⁾

Organic Synthesis⁹⁾の方法で合成した蓚酸ジエステル60gに少量のアルコールを加へヒドラチンヒドレート62.5gを少量宛滴下すると激しく反応して白色沈澱が得られる。水より再結晶する。M.P. 240°C 収量 37.8g 78%。

4-b Dihydrazone の合成

上記 Dihydrazone 1.18gを50%酢酸の少量を加えて水浴上で加熱溶解させ2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3.56gを加え2時間反応させる。生成物はベンゼンより再結晶する。M.P. 162~104°C 収量 0.65g (15%)。

〔5〕 2-Cyclohexenyl cyclohexanone succinyl dihydrazone の合成












5-a Dihydrazone の合成

コハク酸ジエチルエステル40g, ヒドラチンヒドレート15gより上記の方法で作製する。多量のアルコールより再結晶してM.P. 167~168°Cの白色結晶36.8g (63%)が得られる。

5-b Dihydrazone の合成

第3表

各種細菌類に対する作用

	Staph 209p	E. coli	B. subtilis	Pseu. aerg	Mycobac. 607
NC-CH ₂ CONHNH ₂	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(≠)
CH ₂ -CONHNH ₂ CH ₂ -CONHNH ₂	1,000(-)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
CN-CH ₂ CONHN= 	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(≠)
CN-CH ₂ CONHN=  	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(≠)
H ₂ N-  -CONHNH ₂	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(≠)
CH ₃ >N-  -CONHNH ₂	1,000(+)	1,000(+)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(≠)
 -CONHNH ₂	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
 -CONHN=  	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(≠)
 -CONHN= 	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(≠)

(-) 発育阻止 (H) 試験管グイオン表面に僅かに発育を認めるもの：発育抑制
(≠) グイオン全視野に発育認めるもの

Dihydrazide 1.7 g, 2-Cyclohexenyl hexanone 5 g 氷酢 (少量) の混合物を4時間還流後過剰の hexanone をヘキサンで溶解し去り, 稀アルコールより再結晶する. M.P. 137°C 収量 0.91 g (16%).

[6] **Cyclohexenyl cyclohexanone p-nitro benzoyl hydrazone** の合成

6-a Hydrazide 合成⁷⁾ — ヒドラチンヒドラー 31 g, p-ニトロ安息香酸エチルエステル19.5 g を油浴上で5時間還流し反応により生成したエタノールを溜去後生成物を水より再結晶する. M.P. 210°C 収量 12.1 g.

6-b p-Nitrobenzoyl hydrazone の合成 — 上記ヒドラチド 1.81 g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 1.78 g エタノール 5c.c. 氷酢酸少量の混液を5時間加熱縮合を行う. 反応後アルコールを溜去した残渣にベンゼン-エーテルを加えて結晶させる. ヘキサン-ベンゼン混合溶媒より再結晶して淡黄色の結晶 M.P. 146~148°C が34%収率で得られる (1.15 g).

[7] **2-Cyclohexenyl cyclohexanone anthranilyl hydrazone**

7-a Hydrazide の合成⁸⁾ — アンスラニル酸メチルエステル25 g, ヒドラチンヒドラー12 g を150°C に10時間還流させ冷後析出物を無水エタノールより再結晶する. M.P. 120~122°C 収量16 g (64%).

7-b Hydrazone の合成 — 上記ヒドラチド 1.51 g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3.56 g と少量の氷酢酸の混液を常法に処理するアルコール-ベンゼン混液より再結晶する. M.P. 225~230°C 収量 0.81 g (26%)

[8] **2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3,5-dichloro-anthranilyl hydrazone** の合成

8-a Hydrazide の合成 — アンスラニル酸メチルエステルのクロル化により⁹⁾作製した 3,5 dichloro anthranilic acid 18 g とヒドラチンヒドラー 5 g の混液に少量のエタノールを加えて一薄とし8時間水浴上で還流後, 固化した目的物をメタノールより再結晶する. M.P. 161~164°C 収量11 g (61%).

8-b Hydrazone の合成 — 上記ヒドラチド2.2 g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3.56 g, 少量の氷酢の混液を5時間水浴上で加熱し冷後エーテルを加して析出する目的物をエーテルより再結晶する. M.P. 139~142°C 収量 0.43 g (11%).

[9] **2-Cyclohexenyl cyclohexanone β-resorcylyl hydrazone** の合成

9-a Hydrazide の合成 — Resorcin の Kolbe-Schmidt 反応¹⁰⁾ により得られる β-Resorcylic acid より作製したエチルエステル¹⁰⁾15 g とヒドラチンヒドラー

ート 5 g より常法により合成する. M.P. 245°C 収量7.8 g (56%).

9-b Hydrazone の合成

ヒドラチド 1.72 g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3 g, 氷酢少量の混液を水浴上で30分間熱すると結晶の析出が始まる. 2時間加熱後結晶をヘキサンで洗って hexanone を除去し, 乾燥後エタノールより再結晶する. M.P. 151~153°C 収量2.3 g (62%)

[10] **2-Cyclohexenyl-2-hydroxy 3,5-diiodo benzoyl hydrazone** の合成

10-a 2-Hydroxy 3,5 diiodobenzoic Acid の合成¹¹⁾ — サリチル酸17 g を氷酢酸 3c.c. にとかした溶液中に塩化沃度 31 g, 氷酢酸 82c.c. の混液を徐々に加える. 次第に熱して 80°C に20分加熱後冷却し, 目的物を濾過, 乾燥後アセトン 50c.c. にとかし一度濾過後水20c.c. 加えて沈澱させる. M.P. 235~236°C, 収量39.3 g (82%).

塩化沃度は沃度 1 モルの表面下に塩素ガスを導入し 34.5 g の重量増 (Cl₂ 0.97モル) に達するとクライゼンフラスコに移して蒸溜する. ICl は水分により容易に分解するから CaCl₂ 管を付して蒸溜する. B.P. 97~105°C (82%).

10-b Hydrazide の合成 — 上に得たレゾルシン酸をエステル化しその 50 g をヒドラチンヒドラー 8 g, 無水エタノール 30 g と1.5時間還流して得られる目的物をメチルセロゾルブと水の混液より再結晶する. 淡黄色の結晶, M.P. 176°C 収量 29.4 g 収率61%.

10-c Hydrazone の作製 — 上記ヒドラチド 2.4 g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 2 g につき常法により作製する. 稀アルコールより再結晶して淡黄色結晶. M.P. 130~131°C 収量 0.78 g (23%).

[11] **2-Cyclohexenyl cyclohexanone p-Chloro-phenoxyacetyl hydrazone** の合成

11-a p-Chlorophenol の合成¹²⁾ — 室温でフェノール 47 g に塩化スルフリル 100 g を加え, 攪拌混合後水浴上で加熱後炭酸ソーダ水溶液, 次いで水で洗い分溜する. B.P. 215~218°C 収量 40.7 g (64%).

11-b p-Chlorophenoxy acetic acid の合成¹³⁾ — p-クロロフェノール 32 g, クロル酢酸 25 g, 苛性ソーダ水溶液 (比重1.3) 150 g を水浴上で加熱後塩酸で中和する. 水より再結晶再結晶して M.P. 150~152°C 収量 47.6 g (94%).

11-c Hydrazide の合成 — 上記 p-クロロフェノキシ酢酸をエステルとしその 30 g をヒドラチンヒドラー 9 g と5時間還流後生成物を水より再結晶する. M.P. 112°C 収量 24 g (81%).

11-d Hydrazone の合成——上記ヒドラチド2.41g と 2-Cyclohexenyl-cyclohexanone 3g を常法に処理して M.P. 154~156°C (稀アルコール) の結晶が収率 25% (1.1g) で得られる。

[12] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone p-hydroxy benzoyl hydrazone の合成

12-a Hydrazide の合成——サリチル酸の転位により作製したパラオキシ安息香酸¹⁴⁾ (収率32%) のエチルエステル 15g とヒドラチンヒドラート 5.5g より常法により作製する。水より再結晶して M.P. 201°C 収量 12g (78%)。

12-b Hydrazone の合成——上記ヒドラチド1.8g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3g, 少量の水酢とを4時間水浴上で反応後稀アルコールより再結晶する。M.P. 112~114°C 収量 1.06g (28%)。

[13] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3,5-dichloro-4-hydroxy benzoyl hydrazone の合成

13-a Hydrazide の合成——パラオキシ安息香酸のクロル化¹⁵⁾により作製した3,5-デクロル4-オキシ安息香酸 (M.P. 259~260°C, 収率 87%) をエステル化²⁰⁾しその15g にヒドラチンヒドラート 5g 加えて常法によりヒドラチド M.P. 175°C (79%) が得られる。

13-b Hydrazone の合成——ヒドラチド 2.5g, Cyclohexenyl cyclohexanone 3g, 少量の水酢を4時間加熱して稀エタノールより再結晶する。M.P. 101~103°C 収量 1.6g (21%)。

[14] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone piperonyl succinoyl dihydrazone の合成

14-a Dihydrazide の合成——ピペロニルコハク酸ジエチルエステル22g, ヒドラチンヒドラート 6g を5時間還流後水より再結晶する。収量 14g (72%)。

14-b Dihydrazone の合成——上記 hydrazide 3.5g, Cyclohexenyl-cyclohexanone 3g 少量の水酢を4時間水浴上で加熱後ヘキサンを加えて結晶化させ稀エタノールより再結晶する。M.P. 119~121°C 収量 0.55g (11%)。

[15] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone cyanoacetyl hydrazone 及び Cyclohexanone cyanoucelyl hydrazone の合成

15-a Hydrazide の合成——シアン酢酸エチルエステル2.5g を12c.c. のエタノールにとかしヒドラチンヒドラート 1.5g と1時間加熱後エタノールより再結晶する。M.P. 107°C 収率 95%。

15-b Cyclohexenyl cyclohexanone hydrazone の合成——シアン酢酸ヒドラチド 2g をエタノール

15c.c. にとかし 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 4g 水酢 0.5c.c. と水浴上で2.5時間加熱する。冷後エタノールより再結晶。M.P. 141°C 収率67%, 元素分析: N%, 実験値 16.1, 計算値 16.2。

15-c Cyclohexanone hydrazone の合成——シアン酢酸ヒドラチド 4g をエタノール 20c.c. にとかし Cyclohexanone 4g, 水酢少量加えて水浴上2時間還流後エタノールより再結晶する。M.P. 121°C 収率81%, 元素分析: N%, 実験値, 23.05, 計算値, 23.46。

[16] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone-4-amino benzoyl hydrazone の合成

6-a p-Aminobenzoic acid methylester の合成——ラネイニッケル 20g を120g の20%苛性ソーダ水溶液 (重量%) にて 60°C に於て展開すること20分後, フェノールフタレイン中性まで水洗, さらにエタノールにて洗滌後, これに p-ニトロ安息香酸メチルエステル30g のアルコール溶液を加え, H₂ ガス 10立を加えて還元する。生成物はベンゼンより再結晶する。M.P. 107~108°C 収率 85%。

16-b Hydrazide の合成——前記メチルエステル20g, ヒドラチンヒドラート15g につき常法処理し生成物をエタノールより再結晶する。M.P. 220°C 収率83%。

16-c Hydrazone の合成——前記ヒドラチド17g をエタノールにとかし, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 25g, 水酢 0.5c.c. 加え2時間還流後, 生成物をエタノールより再結晶する。M.P. 89~90°C, 収率28%, 元素分析: N%, 実験値, 13.6, 計算値, 13.5。

[17] Cyclohexanone-p-chlorophenoxy acetyl hydrazone の合成

17-a p-Chlorophenoxyacetic acid の合成——フェノール 47g にスルフィルクロリド 100g を加え常温で1時間攪拌, 次いで水浴上で1時間加熱して得られる p-Chlorophenol B.P. 205~211°C (収率68%) 32g をモノクロル酢酸 25g 中に苛性ソーダ水溶液 (D=1.3) 150g を滴下する。30分間加温後水 100c.c. 中に注入し稀塩酸で中和し冷却すると結晶が析出する。エタノールより再結晶。M.P. 150~152°C 収率54%。

17-b Hydrazide の合成——p-クロロフェノキシアン酢酸エステル20g, ヒドラチンヒドラート 8g を5時間還流後アルコールより再結晶する。M.P. 152~154°C 収率81%, 元素分析: N%, 実験値14.45, 計算値, 13.95。

17-c Hydrazone の合成——前記ヒドラチド10g をエタノールにとかし Cyclohexanone 10g, 水酢酸数滴を2時間還流する。還流はおだやかにいき, 溶液の色は黄赤色に止る程度が良い。光沢ある無色の結晶 M.P.

136~138°C 収率18%, 元素分析: N%, 実験値, 10.06,
計算値9.98.

文 献

- 1) Curtius : J. Prakt. Chem., (2) 53 524.
- 2) Willm : Ann., 102 109.
- 3) Pelouze : Ann., 47 250.
- 4) Stolle : J. Prakt. Chem., (2) 69 486.
- 5) 邦訳 Org. Syn., 合冊 I, 280.
- 6) Curtius : J. Prakt. Chem., (2) 51 194.
- 7) Bülow : Ber., 39 3376.
- 8) Traube : J. Prakt. Chem., (2) 69 92.
- 9) Freundler : C.r. 150 1179.
- 10) Nierenstein : 邦訳 Org. Syn., 合冊 2 738.
- 11) 合上 2 459.
- 12) Vannino : Präparative Chemie II. 422.
- 13) Beilstein VI. 187.
- 14) 邦訳 Org. Syn., 合冊 2 455.
- 15) Zincke : Ann. 261 250.
- 16) Barth : Ann. 159 225.