

## シクロアルカノン類に関する研究 (第1報)

## 2-Cyclohexenyl-cyclohexanone の各種 Sulfonylhydrazone 類の合成

中西俊男<sup>1)</sup> 奥村重雄

## Studies on Cycloalkanones

## Part I. Synthesis of 2-Cyclohexenyl cyclohexanone sulfonylhydrazones.

Toshio NAKANISHI Shigeo OKUMURA

2-Cyclohexenyl cyclohexanone sulfonylhydrazones were synthesized by the condensation of 2-cyclohexenyl cyclohexanone with a variety of sulfonylhydrazides.

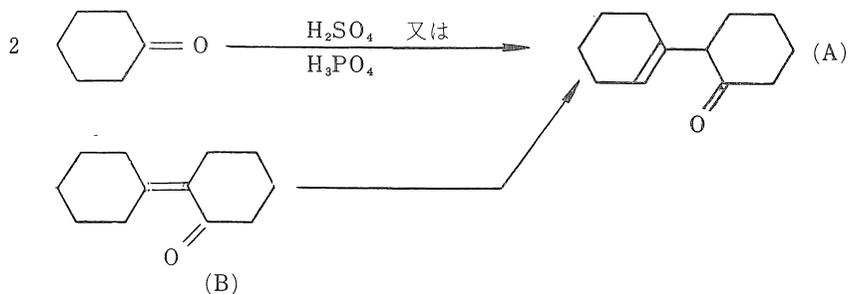
Antimicrobial, insecticidal and pharmacological activities were tested.

本研究は東亜合成化学工業株式会社の援助の許に 2-Cyclohexenyl cyclohexanone の工業的利用の目的で行ったものである。

合成された Cyclohexenyl-cyclohexanone sulfonyl hydrazone 類の生理作用については別の機会に報告することとして本報告に於てはこれらの hydrazone 類の合成法並びに合成に際して得られた2, 3の新知見と考へられる興味ある事実について報告する。

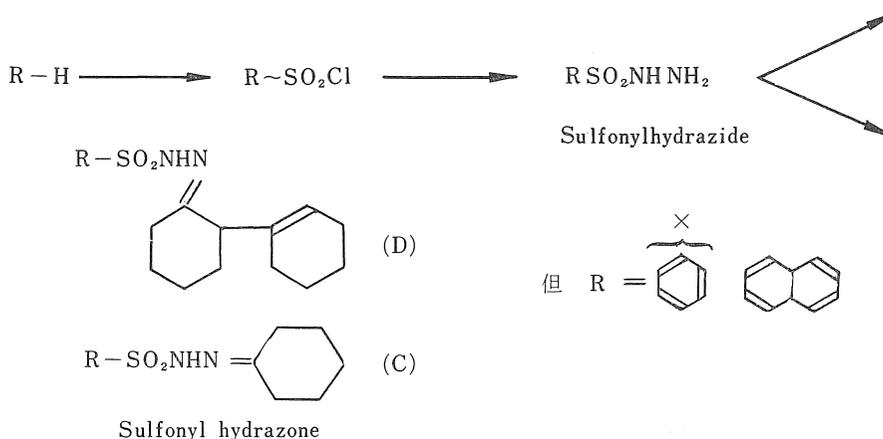
Cyclohexenyl cyclohexanone (A) は Cyclohexanone に硫酸、磷酸等を用いて得られ、Cyclohexyliden cyclohexanone (B) とは異性体の関係にあり、その異性化によっても生成する。

1) 松下電工株式会社研究部



Cyclohexenyl cyclohexanone は殺虫剤、殺草剤その他表面活性剤、合成樹脂等の製造中間体として広範囲の用途を有する極めて興味ある物質である。

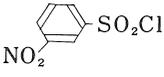
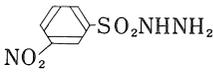
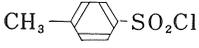
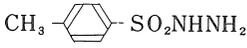
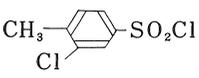
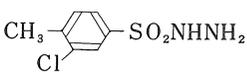
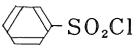
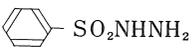
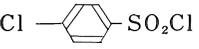
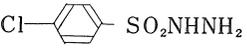
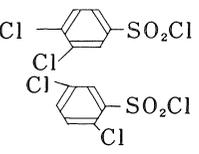
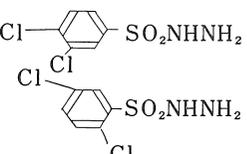
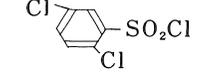
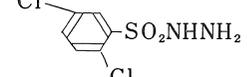
Cyclohexanone [C] 並びに Cyclohexenyl cyclohexanone [D] の対応する Sulfonylhydrazone は常法により次式に従って合成した。



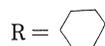
Sulfonylhydrazide は対応する Sulfonylchloride に2モル以上のヒドラチンヒドラーをアルコール中冷時作用させて合成した。収率を第1表に示す。

ついで hydrazone 体の生成はエタノールまたはメタノール中で少量の氷醋酸を触媒量加え還流下にケトン体と縮合させた。その結果を第2表に掲げる。

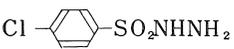
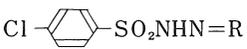
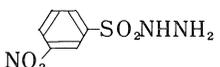
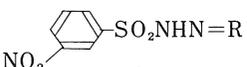
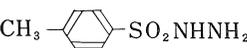
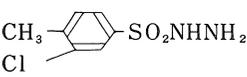
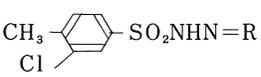
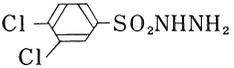
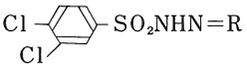
第1表

Sulfonylchloride	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (モル比)	Hydrazide	反応時間 (hr)	収率 (%)
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	1) 1 : 2.05		1	90
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	1 : 2.85		1	47
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	2) 1 : 2.2		1	62
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	3) 1 : 2.2		1	74
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	4) 1 : 2.		0.5	83
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	5) 1 : 2.05		0.5	84
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	6) 1 : 2.3		1	74
 $\text{SO}_2\text{Cl}$	1 : 2		1	83

第2表

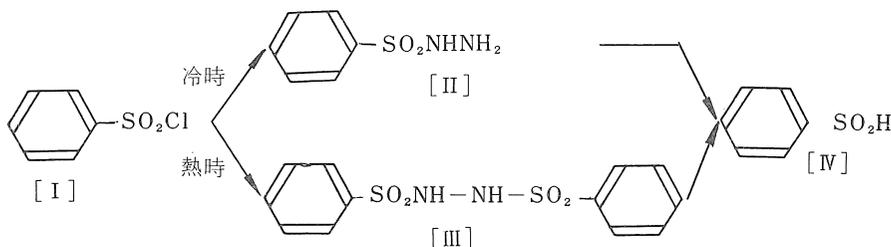


\*分解点

Hydrazide	Cyclohexanone (モル比)	反応時間 (hr)	Hydrazone	M.P. ( $^{\circ}\text{C}$ )	収率 (%)
 $\text{SO}_2\text{NHNH}_2$	1 : 1.2	0.5	 $\text{SO}_2\text{NHN}=\text{R}$	※ 137~9	90
 $\text{SO}_2\text{NHNH}_2$	1 : 1.1	1	 $\text{SO}_2\text{NHN}=\text{R}$	※ 165~7	73
 $\text{SO}_2\text{NHNH}_2$	1 : 1.8	0.5	 $\text{SO}_2\text{NHN}=\text{R}$	※ 157~9	87
 $\text{SO}_2\text{NHNH}_2$	1 : 1.1	0.5	 $\text{SO}_2\text{NHN}=\text{R}$	153~5	33
 $\text{SO}_2\text{NHNH}_2$	1 : 1.8	1.5	 $\text{SO}_2\text{NHN}=\text{R}$	134~6	36
 $\text{SO}_2\text{NHNH}_2$	1 : 1.2	1	 $\text{SO}_2\text{NHN}=\text{R}$	※ 124~5	11

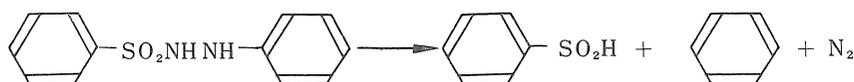
Sulfonylhydrazoneの生成は第二報に報告する Acyl hydrazone 生成に比し加熱は短時間がよく長時間加熱すると副生成物が生成するようである。

Curtius<sup>9)</sup>は冷時 benzene sulfonylchloride [I] に



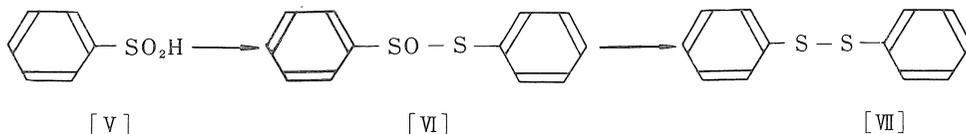
しかし Dann<sup>8)</sup>らは 2-chloro-4-methyl-5-nitrobenzene sulfonyl chloride とヒドラチンの反応に於て、冷時では hydrazide が得られるが温時では対応する sulfinic acid [IV] の生成することを報告している。

また Curtius<sup>9)</sup>らによれば [I] は水又はアルカリによる熱時 benzene sulfinic acid に変化し、Escales<sup>10)</sup>によれば benzene sulfonyl 2-phenylhydrazide は濃アルカリと加熱により [IV] と benzene に分解する。



一方久保田<sup>11)</sup>らは [V] はさらに VI $\rightarrow$ VII と分解し

て行くことを報告している。

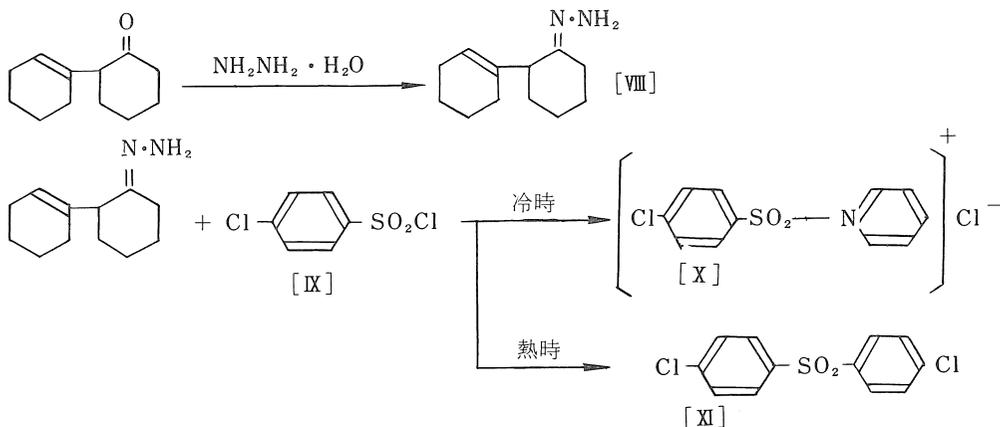


然るに著者は 4-chlorobenzene sulfonyl hydrazide と Cyclohexanone とをアルコール溶媒中で水酢酸触媒の存在下に7時間反応させたところ意外にも N を含有せぬ M.P.144°C の化合物を得た。本化合物についての追及は目下進行中であり、この問題については別の機会に近く発表の予定である。

扱て上述の様な hydrazone 生成時の煩雑を避けるため Cyclohexanone の hydrazone と Sulfonyl chloride

との脱塩酸下の縮合を試みた。

即ち 2-Cyclohexenylcyclohexanone hydrazone [VIII] に 4-chlorobenzene sulfonyl chloride [IX] をピリジンの存在下に反応させたところ、冷時では反応せず Pyridine の sulfonyl chloride 付加体 [X] を生成するに止るも、加熱下では意外にも M.P.144°C の 4,4'-Dichlorophenylsulfone [XI] の生成を見、目的物を捕捉できなかった。



尚 2-Cyclohexenyl cyclohexanone の hydrazone 生成は Cyclohexanone よりも困難の様で、一般に収率が低い許りでなく、或種のヒドラチドとの反応では、Cyclohexanone とは hydrazone が好収率に得られるに拘らず、Cyclohexenyl-cyclohexanone では反応せぬことが認められた。即ち後者の場合は立体的障壁を考慮しなければならないもの様である。

一方 hydrazone 生成に於ける hydrazone 部に関しては Sulfonyl 基に結合する芳香環の電子状態、即ち核

上の置換基の種類が大きく影響することは容易に予想される所であり、例へばクロル置換体の hydrazone は生成困難であるが、ニトロ置換体では常温に於てよく hydrazone を与へることを知った。尚この間の詳細な消息については今後の研究に俟たい。

以上の如くして合成した Sulfonyl hydrazone Sulfonylhydrazone について各種細菌に対する増殖抑制作用を検討したところ第3表の様な結論を得た。

第3表

		Staph. 209p	E. coli	B. subtilis	Pseu. aery	Mycobac. 607
1		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
2		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(-)	1,000(+)
3		1,000(-)	1,000(+)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)
4		1,000(-)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
5		1,000(-)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
6		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
7		1,000(+)	1,000(+)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(-)
8		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
9		1,000(+)	1,000(-)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(-)
10		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	0
11		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)
12		1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)	0
13		1,000(+)	1,000(-)	1,000(+)	1,000(+)	1,000(+)

一般に Hydrazone 関連化合物の細菌に対する効果は抗酸性菌 Mycobacterium ATCC 607 にその例が多く、吾々の化合物に於ても No. 7, No. 9 が 1,000 倍希釈に於てその発育を完全に阻止しているが、10,000(10<sup>-4</sup>) 希釈では無効であつてその実用的価値は低い様であつた。またグラム陰性菌 Staph. 209P 及びグラム陰性桿菌

E.Coli に対しては No. 3, No. 4, No. 5 及び No. 9 が 1,000倍希釈で有効であつたが、10,000倍では無効であつた。以上に要するにその細菌効果期待する程強力ではなかつた。

#### 実験の部

##### [1] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone-3-nitrobenzene

**sulfonylhydrazine 及び Cyclohexanone-3-nitrobenzene sulfonyl hydrazine の合成**

**1-a** m-Nitrobenzene sulfonylchloride—クロルスルホン酸 116.5g 中にニトロベンゼン 50g を約1時間要して滴下後浴温を30分間に120°Cに上げ、この温度で2時間保つ。最後に140°Cで35分間攪拌し(発生する塩酸ガスに注意)冷後碎氷中に注入する。析出する目的物を炭酸ソーダ水溶液で洗いアルコールより再結晶する。M.P.60°C 収率35%。

**1-b** Hydrazide — 無水エタノール30c.c., 80%ヒドラチンヒドレート11g を氷冷下に攪拌しながらクロルスルホン酸 20g を滴下する(反応温度 10~15°C) 1時間放置後水 30c.c. 加えて析出物を冷過、乾燥後アルコールより再結晶する。M.P. 125°C 127°C (分解)。収率90%。

**1-c** 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 3-nitrobenzene sulfonylhydrazone — 上記 Hydrazide 5g, メタノール 30c.c., 氷酢数滴を30分間攪拌後 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 5g を加え, 30°C に1時間攪拌すると Hydrazide の結晶が溶解する。1日放置後結晶を濾過しメタノールより再結晶する。M.P. 136~139°C (分解), 収率87%。元素分析: 実験値, N%, 11.14, 計算値N%, 11.14。

**1-d** Cyclohexanone 3-nitrobenzene sulfonylhydrazone — 上記 Hydrazide 5g, メタノール 30c.c. Cyclohexanone 4g を同様に処理して M.P. 157~159°C (分解点) の結晶(メタノール) が得られる。収率73%。元素分析: 実験値, N% 14.08, 計算値, N% 14.14。

**[2] 2-Cyclohexenylcyclohexanone-p-toluene sulfonyl hydrazone 及び Cyclohexanone-p-toluene sulfonylhydrazone の合成**

**2-a** p-Toluenesulfonylhydrazide — p-Toluenesulfonyl chloride 20g をメタノールにとかし攪拌, 冷却下にヒドラチンヒドレート15g を滴下し50°Cに加熱後冷却放置する。アルコールより再結晶して M.P. 103°C の無色板状結晶が得られる。収率 47%, 元素分析: 実験値, N%16.1, 計算値, N%15.6。

**2-b** 2-Cyclohexenyl cyclohexanone p-toluene sulfonyl hydrazone — 前記 hydrazide 5g について **1c** に準じて操作して M.P. 127~128°C の結晶(収率25%) が得られる。元素分析: 実験値, N%, 8.35, 計算値, N%, 8.09。

**2-c** Cyclohexanone p-toluenesulfonylhydrazone -p-toluene sulfonylhydrazide 14g Cyclohexanone 10g につき **1d** に準じて反応を行い無色針状結晶, M.P.

153~155° (アルコール) が33% 収率で得られた。元素分析: 実験値, N%10.51, 計算値 N% 10.52。

**[3] 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 2-chlorotoluene 4-sulfonylhydrazone 及び Cyclohexanone 2-chlorotoluene 4-sulfonylhydrazone の合成**

**3-a** o-Chlorotoluene — 28% HCl(D=1.4), o-トルイジン34c.c. に碎氷を加え0°Cに冷却し(塩酸トルイジンの結晶析出)攪拌下に亜硝酸ソーダ 23g と水 64 c.c. の水溶液を滴下し, 時々氷片を加える。0°~5°C でデアゾ化すること15分間後予め調製した塩化第一銅溶液中に注入する。デアゾニウム塩と塩化第一銅の付加体が赤色ゼリー状物質に析出すると冷却を止め放置攪拌すること3時間。この間溶液が15°に達すると付加体は N<sub>2</sub> 発生下に分解しo-クロルトルエンが油状に上層に浮ぶ。次いで水浴上で60°Cに加熱して分解を完了後、下層の水層を除き残留分を水蒸気蒸溜する。油分をとり冷硫酸、水の順に洗い塩化カルシウムで乾燥後蒸溜する無色の液体 B.P. 150~156°C 収率79%。

**3-b** 2-Chlorotoluene-4-sulfonylchloride — クロルスルホン酸 165g を予めて 0~7°C に冷却し, これにo-クロルトルエン 23g を滴下後50~60°C に1時間加熱する。冷後碎氷上に注加攪拌すると目的物はビーカーの底部に固化する。水洗後ベンゼンにて抽出し次の反応に使用する。

**3-c** Hydrazide — 前記ベンゼン抽出液を0~15°C に冷却したヒドラチンヒドレート20g 中に攪拌下に注加し析出する結晶を濾過水洗する。M.P. 50~53°C 収率62% 元素分析: 実験値, N%12.3, 計算値 N%12.6。

**3-d** 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 2-chlorotoluene 4-sulfonyl hydrazone—前記ヒドラチド10g, 2-Cyclohexenyl cyclohexanone 12g につき **1-c** に準じて処理して M.P.127° の結晶を25%収率で得られる。元素分析: 実験値, N% 7.39, 計算値, N% 7.35。

**3-e** Cyclohexanone-3-chlorotoluene-4-sulfonyl hydrazone — **1-d** に従って前記ヒドラチド12g をアルコールにとかし Cyclohexanone 10g と氷酢酸の少量を加えて1時間還流し反応液が赤橙色を呈すれば反応を中止する。冷後析出する結晶を濾過して M.P. 134~136° の無色の結晶(アルコール)を36% 収率で得られる。元素分析: 実験値, N% 9.43 計算値, N% 9.31%。

**[4] Cyclohexanone benzenesulfonyl hydrazone**

常法によって作製した Benzenesulfonyl chloride 60g を 15~20°C に於て80%ヒドラチンヒドレート44g 中に滴下して得られる hydrazide M.P.101°C (収率74%、アルコールより)の6g をアルコール 30c.c. にとかし常法によりシクロヘキサノン4g, 氷酢 0.5c.c. を加

えて30分間還流する。アルコールより再結晶して M.P. 137~139°C. 元素分析: 実験値, N% 11.25, 計算値, N% 11.11

[5] Cyclohexanone-4-chlorobenzene-sulfonyl hydrazone の合成

5-a 4-chlorobenzene sulfonylchloride — クロルスルホン酸 117g を氷冷下しつつこれにクロルベンゼン 37.5g を 30分間に滴下後室温に 1.5 時間放置し碎氷 200g 中に注加する。下層に結晶が析出するから滷過し炭酸ソーダ, 水の順に洗滌後, 四塩化炭素より再結晶する。M.P. 52~53°C, 収率58%.

5-b 4-chlorobenzene sulfonylhydrazide — 常法により前記スルフォニルクロリド 20g をエタノール 70 c.c. にとかし氷冷下にヒドラチンヒドレート 12g を 30分間に滴下する。1 時間半攪拌後結晶を滷別し, 水洗後エタノールより再結晶する。M.P. 107~109°C. 収率84%.

5-c Cyclohexanone-4-chlorobenzene-sulfonyl hydrazone — 上記ヒドラチド 6g, エタノール 25c.c. 氷酢 0.5c.c. の混液に Cyclohexanone 4g を加え常法により処理して M.P. 162~163°C の結晶 (アルコール) が 73% 収率で得られる。元素分析: 実験値, N% 9.64, 計算値, N% 9.77%.

[6] Cyclohexanone 3,4-dichlorobenzene sulfonylhydrazone の合成

6-a 3,4-Dichlorobenzenesulfonyl chloride — クロルスルホン酸 288g を 0~10°C に冷却, 攪拌下に 3,4 Dichlorobenzene 45g を滴下し 50°C に加温後冷却し碎氷中に注加する。上層の水を除き, 油層を水洗後ベンゼンで抽出し次の反応に使用する。

6-b 3,4 Dichlorobenzene sulfonylchloride — ヒドラチンヒドレート 20g 中に前記ベンゼン抽出液を滴下しこの間 0~15°C に保つ。析出する結晶を滷過, 水洗, 再結晶する。M.P. 74~75°C (分解)。収率74%.

6-c Cyclohexanone 3,4 dichlorobenzene sulfonyl hydrazone — 前記ヒドラチド 10g, Cyclohexanone 8g を 1-c に準じて処理し M.P. 124~125°C の無色結晶 (エタノール) が 11% 収率で得られる。元素分析: 実験値, N% 9.05, 計算値 N% 8.72

[7] 2,5-Dichlorobenzene sulfonylhydrazide の合成

7-a 2,5 Dichlorobenzene sulfonylchloride — p-ヂクロルベンゼン 1 モル, クロルスルホン酸 5 モルを 150°C に 1 時間加熱し, 冷後碎氷中に投入する。下層の結晶を滷過, エタノールより再結晶する。M.P. 35°C 収率63%.

7-b 2,5 Dichlorobenzene sulfonyl hydrazide — ヒドラチンヒドレート 5g をメタノール 30c.c. に加え, 冷却下に前記スルフォニルクロリド 10g を 30分間に滴下する (20°C)。30分間攪拌後, 滷過水洗しエタノールより再結晶する。M.P. 266~267°C (分解点)。収率83%.

文 献

- 1) Beilstein : [2] 11 69.
- 2) Org. Syn., Coll. Vol I. 176.
- 3) 同 上 11, 21, 84.
- 4) Gattermann : Prax. Org. Chem. 21 Aufl. 197.
- 5) Ullmann : Ber., 40 642.
- 6) Org. Reaction III. 164.
- 7) J. Prakt. Chem., (2) 58 160 (1889).
- 8) J. Chem. Soc., 1929 1050.
- 9) J. Prakt. Chem., 58 160 (1898).
- 10) Ber., 18 893 (1885).
- 11) 徳大薬学年報 : 10 9 (1961).