306. 富田眞雄, 上尾庄次郎, 小林 茂, 渡邊恭男, 尾関昭二: 駆虫薬の合成研究
(第9報¹⁾) 2-クロル-4-シクロヘキシル-1,3-ジオキシベンゼンの合成

Masao Tomita, Shojiro Uyeo, Shigeru Kobayashi, Yasuo Watanabe and
Shoji Ozeki: Synthetic Studies of Anthelmintics. IX. Synthesis
of 2-Chloro-4-cyclohexyl-1,3-dihydroxybenzene.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto*)

先に我々が合成した 6-クロル-4-シクロヘキシルレゾルシン²⁾ が強力な蛔虫駆除作用を有する事が明らかとなつたので、そのクロルの位置を異にする化合物をつくり、駆虫効果を調べるのも興味ある事ではないかと考え、先ず題記の化合物の合成を行つた。

この化合物を合成するため我々は第一工程として 4-シクロヘキシルレゾルシンを濃硫酸と加熱して水に易溶の 4-シクロヘキシルレゾルシンスルホン酸をつくつた。これのスルホン基が 6 位にあることは一般に 4-アルキルレゾルシンのニトロ化³⁾ 又はクロル化⁴⁾ の場合に 6 位に置換が行われることから容易に類推されるところである。このスルホン酸を氷酢酸溶液で 1 モルの塩化スルフリルを用いてクロル化し、更に短時間 100° に加熱すると容易にスルホン基が脱離し、反應物を水中に投じて析出した結晶を精製すると、mp 118.5~120° のモノクロルシクロヘキシルレゾルシンを得る。本品は先に報告した 6-クロル体とはその性質を異にするのでクロル基の位置は 2 又は 5 位の二つしか考えられないが我々はクロル基が置換の法則に従つて 2 位に入つたものと考え、この考え方は本品を顕微鏡下に融点測定せんとするとき 110° 迄で完全に昇華する事実によつても裏付けられる。この様に揮発性の強いのは 2 位にあるクロル基がその両隣りの水酸基とケレイションを行つて居るためであると考えれば説明がつくが、若しクロル基が 5 位にあればかかる水素結合による環形成の可能性はない訳であり、従つて揮発性はこれ又多少のケレイションが考えられる 6-クロル体に比べても一層少くなる訳である。因に 6-クロル体は本品に比べて揮発性が幾分少い様である。尙本品のベンゾイル化合物は mp 113~116° でこれを 6-クロル-4-

シクロヘキシルレゾルシンのジベンズアート (mp 115~116°) と混融すると明かに融点の降下を來す。

以上の方法によつて得られる 2-クロル体の收率はシクロヘキシルレゾルシンから計算して僅か 5~7% にすぎない。それ故この方法によつて大量に合成することは極めて困難であるがようやく精製品数匁を得てこれを岡山大学の山崎教授に提供した。勿論完全な試験を行うには極めて不十分な分量であつたが同氏は細心の注意を以て可及的精密な研究を行われたのである。その結果の詳細は同氏から報告されることと思うが、要約すれば本品は刺激性は甚だしく毒性も弱いが残念ながら駆虫効果がみとめられないという結論になつてゐる。

尙我々は本品を更に次の方法によつても得ることが出來た。即ち 6-クロル-4-シクロヘキシルレゾルシンをエーテルに溶かし 1 モルの塩化スルフリルを作用せしめると mp (decomp) 140~141.5° (本品を真空乾燥すれば mp (decomp) 144~145° となり、結晶形がくずれる) の白色板状結晶 (物質 A と仮称) を得る。我々はこの操作によつて 2,6-ジクロル-4-シクロヘキシルレゾルシンを得る事を予期したのであつたが元素分析の結果はその組成に一致しない。従つて現在その構造を追及中であるが尙明瞭になつていない。しかし今本品を高度真空で蒸留すると約 10% の收率で mp 119~120° の化合物を得ることが出来る。本品はジクロルシクロヘキシルレゾル

* Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 第8報: 本誌 71, 593 (1951).

2) 富田, 上尾, 小泉, 小林, 丹下: 本誌 69, 151 (1949).

3) Henrich, Fleischmann: Ber. 63, 1336 (1930).

4) 本研究第2報: 本誌 71, 73 (1951).

シンの組成を有するからその構造は次の二つを出でないものと考えられる。これと同一の物質は又 6-クロル-4-シクロヘキシルレゾルシンを氷酢酸溶液で塩化スルフルルでクロル化し、水浴上で加熱するとき物質 A のかたわ

ら少量に得られ、又この反応で加熱温度を更に高めて 160° になせば 17.7% の収率で得ることができる。後者の場合副生物として物質 A の代りに mp 149° の橙黄色針状晶（物質 B と仮称）を少量得る。この物質 B は物質 A を硝酸銀で処理することによつても得られるが、その構造について現在研究中である。

さて上記ジクロル体をパラジウム炭を触媒とし、アルコール溶媒で接触還元し、1.1 モルの水素吸収量に相当する点で還元を中断し、反応物をクロマトグラフィーを用いて分離すると未反応のジクロル体及び完全に脱クロルした 4-シクロヘキシルレゾルシンのかたわら mp 118.5~120° の白色針状結晶を得る。その収率は極めて悪いが今これを先に得た同融点の 2-クロル-4-シクロヘキシルレゾルシンと混融するも融点の降下を示さないから同一物であることが分る。この事実から先に得たジクロル-4-シクロヘキシルレゾルシンは 2,6-ジクロル-4-シクロヘキシルレゾルシン (I) である結論することができよう。尙 (I) は刺激性のない、水に極めて難溶の物質であるが山崎教授のもとにおける試験の結果その蛔虫駆除効果は陰性である事が明かとなった。

Fig. 1

— 2,6-Dichloro-4-cyclohexylresorcinol
 - - - 2-Chloro-4-cyclohexylresorcinol
 6-Chloro-4-cyclohexylresorcinol
 (0.001 mol)

最後に我々が前述の如くにして得た 6-クロル-4-シクロヘキシルレゾルシン、2-クロル-4-シクロヘキシルレゾルシン、及び 2,6-ジクロル-4-シクロヘキシルレゾルシンの吸収スペクトル（アルコール溶液）を示せば Fig. 1 の通りである。

本研究は文部省科学研究費並びに科学試験研究費の援助に負つたものである。ここに記して謝意を表する。

実験の部

2-Chloro-4-cyclohexylresorcinol の製造 cyclohexylresorcinol 25 g (0.13 mol) と 95.6% 硫酸 27 g とを攪拌しつつ水浴上に加熱すると、はじめ黄色、次いで橙色より赤色となつて結晶が殆ど溶解し、間もなくこの溶液は一樣に固化する。この塊は水に易溶、濃硫酸に難溶。この固化物に氷酢酸 280 cc を加えて全溶せしめ、之に水冷しつつ SO_2Cl_2 21.0 g を徐々に滴加する。滴加後水浴上で内温 70~80° に 20 分加熱すると最初赤色透明の水酢酸溶液は暗赤黒色に変る。更に内温 95~100° に 20 分加熱後内容物を 4 l の水中に投入し放置すると小豆色の鱗片状結晶を析出する。之を濾取し乾燥後ベンゼンより数回再結晶して白色針状結晶 mp 118.5~120° 1.54 g を得る。収率 5.5%。2-chloro-4-cyclohexylresorcinol $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$ 計算値 C 63.57, H 6.66, Cl 15.64, 実験値 C 63.67, H 6.63, Cl 15.89。

次にこの 2-chloro-4-cyclohexylresorcinol 0.13 g をエーテル 5 cc に溶解し、之に 10% 苛性ソーダ溶液 7 g を加える。之を水冷し benzoyl chloride 0.5 g を振盪しつつ加え、添加後エーテル層を分取し、5% 苛性ソーダ溶液及び水で洗滌し乾燥後エー

テルを留去する。残留物をベンゼン-石油エーテル混液より再結晶して、白色結晶の benzoate 0.1 g. mp 113~116° を得る。2-chloro-4-cyclohexylresorcinol dibenzoate $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Cl}$ 計算値 C 71.71, H 5.28, 実験値 C 71.55, H 5.13。又この benzoate は 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol dibenzoate (mp 115~116°) と混融すると 95~105° に降下する。

2-Chloro-4-cyclohexylresorcinol の生成 i) 2,6-Dichloro-4-cyclohexylresorcinol : 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol 20 g をエーテル 40 cc に溶解し SO_2Cl_2 16 g を室温で滴加し、後水浴上に 20 分煮沸し、反應後エーテルを留去して放置すれば固化する。之をメタノールとベンゼンより再結晶して mp (decomp) 140~141.5° の白色板状結晶 (A) 12.7 g を得。之は日光照射によつて桃色に変化し、暗所に放置すると又白色に還る。分析値は次の通りである。実験値 C 62.41; 62.13, H 5.75; 5.67, Cl 21.82; 21.96。

次に A 2.5 g を 70% メタノール 50 g に溶かし、稀硝酸 1 cc を加える。別に硝酸銀 5 g を 70% メタノール 50

g に溶解させ、両者を混合するときは直ちに塩化銀の沈澱を生ずる。これを 60° に 1 時間加熱後 1 日放置し、沈澱を濾別、濾液に更に上と同量の硝酸銀溶液を加えて同様に加熱して沈澱を濾別する。この処理を今一度繰返すも最早や塩化銀の沈澱の生成を認めない。ここに於いて上に得た塩化銀の沈澱を集めてメタノールで反復抽出し抽出液を反応液に合し減圧でメタノールだけを飛ばし、得たる水溶液をエーテルで抽出、エーテルを留去すれば黒褐色の油状物 1.0 g を得る。このうち 0.5 g をとり四塩化炭素を加えると結晶が析出する。これを同じ溶媒から数回再結晶して mp 149° の美しい橙黄色針状結晶 0.15 g (B) を得る。又上記油状物の残りの半量を減圧蒸留 (bp_{0.05} $147\sim 149^{\circ}$) を行えば留液は固化し、これを四塩化炭素より再結晶すればやはり B (得量 0.2 g) を得ることが出来る。分析値は次の通りである。実験値 C 59.93; 59.51, H 5.43; 5.64, Cl 14.97; 15.24. 4 g を蒸留すると bp_{0.1} 145° にて 0.7 g の留出物を得。これは直ちに固化する。之をベンゼンと石油エーテル A の混液から再結晶して白色針状結晶 mp $119\sim 120^{\circ}$ 0.4 g を得る。2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol C₁₂H₁₄O₂Cl₂ 計算値 C 55.17, H 5.36, Cl 27.53, 実験値, C 55.25, H 5.48, Cl 27.28. ii) 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol 1.65 g を氷酢酸 8.5 g に溶解して SO₂Cl₂ 1.5 g を外温 $20\sim 24^{\circ}$ にて徐々に滴加し、滴加後水浴上に 40 分加熱する。反応後之に 18 cc の水を加えて放置すると橙色結晶を析出する。之を濾取し mp $102\sim 114^{\circ}$ の結晶 0.6 g を得る。この結晶に少量の四塩化炭素を加え熱時濾過して不溶性結晶 0.25 g を得る。之はメタノールとベンゼンより再結晶すれば mp(decomp) $140\sim 141.5^{\circ}$ の白色柱状晶 0.2 g を得る。之はききに得た A と混融して融点の降下をみとめない。次に四塩化炭素母液を濃縮すれば白色針状晶 0.2 g mp $119\sim 120^{\circ}$ を得る。之はききに得た 2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol と混融して融点の降下をみとめない。iii) 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol 1.65 g を氷酢酸 8.5 g に溶し之に SO₂Cl₂ 1.5 g を外温 $20\sim 25^{\circ}$ で徐々に滴加する。滴加後水浴上で 30 分、更に油浴中で外温 160° に 30 分加熱する。反応後、之に水を加えて放置し析出せる沈澱を濾別し、これを一度エーテルにとかし、エーテル層を水洗後、エーテルを留去し残渣をベンゼン石油エーテルの混液より数回再結晶を行い mp $119\sim 120^{\circ}$ の白色針状晶 0.34 g を得る。収率 17.7%。之は上に得た 2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol と混融して融点の降下を示さない。次にこの母液を濃縮し四塩化炭素を加えて放置すると黄色針状結晶を得る。これを四塩化炭素を加えて放置すると黄色針状結晶を得る。これを四塩化炭素から再結晶したものは mp $148\sim 149^{\circ}$ を示す。収量 0.055 g。之はききに得た B と混融して同一物なる事を知る。

2-Chloro-4-cyclohexylresorcinol 2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol 2.45 g を 80% アルコール 55 cc に溶解し活性炭 0.7 g, 塩化パラジウム 0.035 g よりつくった触媒を加えて接触還元しに附し水素 242 cc (1.1 モル) を吸収したとき反応を中止し触媒を濾別しアルコールを減圧で留去しエーテルで抽出しエーテル溶液を乾燥後エーテルを留去すれば赤褐色の結晶 2.1 g mp $84\sim 95^{\circ}$ を得る。これを乾燥ベンゼン 15 cc に溶解しアルミナを吸着剤とするクロマトグラフにかけ先ずベンゼン次にベンゼン、アセトンの等量混液で展開を行い濾液を順次分取して行けばその最初の部分から mp $116\sim 118^{\circ}$ の針状結晶を得る。之は先の 2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol (mp $119\sim 120^{\circ}$) と混融するに融点降下せず、同一物である。濾液の次の部分からは mp $113.5\sim 120^{\circ}$ の白色針状結晶 2 mg を得る。之はききの 2-chloro-4-cyclohexylresorcinol (mp $118.5\sim 120^{\circ}$) と混融して融点降下を認めず、2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol (mp $119\sim 120^{\circ}$) と混融すると明らかに融点の降下を認める。濾液の最後のベンゼン-アセトン混液の部分からは無色板状結晶 mp $123\sim 125^{\circ}$, 30 mg を得る。之は 4-cyclohexylresorcinol (mp $122\sim 124^{\circ}$) と混融して融点の降下をみとめない。念のため 2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol, 及び 2-chloro-4-cyclohexylresorcinol と混融すると明らかに融点の降下を認める。

京都大学医学部薬学科

Summary

2-Chloro-4-cyclohexylresorcinol was prepared by the following two methods, the product thereof being identical. The compound, however, showed no activity against ascaris as was also the case with 2,6-dichloro-4-cyclohexylresorcinol.

1) Sulfonation of 4-cyclohexylresorcinol, followed by chlorination with SO₂Cl₂ and desulfonation by heating.

2) A compound of m.p. $144\sim 145^{\circ}$ (decomp.), obtained by the application of SO₂Cl₂ to 6-chloro-4-cyclohexylresorcinol, distilled in high vacuum to 2,6-dichloro compound, followed by partial reduction with palladium-charcoal as a catalyst.

(Received May 11, 1951)