2'-Bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde とシアン化ナトリウムとの反応¹⁾

小林 茂, 木原 勝, 橋本敏弘, 北村皖司
徳島大学薬学部²⁾

Reaction of 2'-Bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde with Sodium Cyanide¹⁾

SHIGERU KOBAYASHI, MASARU KIHARA, TOSHIHIRO HASHIMOTO
and KANJI KITAMURA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University²⁾

(Received May 13, 1975)

The reaction of 2'-bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (V) with sodium cyanide was carried out under different conditions. The reaction in a polar protic or aprotic solvent at a low temperature (-60°) gave 5-cyano-5,7-dihydrodibenz[*c,e*]oxepin (VI), in an aprotic solvent at room temperature it gave VI and 9-cyanophenanthrene (IX), and in an aprotic solvent at high temperature ($55-65^{\circ}$), it gave VI, IX, and diphenide (II). The diphenide was found to be formed by autoxidation of VI. Mechanisms are proposed for the formation of VI, IX, and II.

第8報³⁾において著者らは、薬理作用を有する dibenz[*c,e*]azocine 誘導体の中間体 2'-cyanomethyl-2-biphenylcarboxylic acid (I) の合成を Chatterjee⁴⁾ の方法に従って、diphenide (II) とシアン化ナトリウムの反応によって試み、その生成物は I⁴⁾ ではなく、10-cyano-9-phenanthrol (III) であることを、別途に I および III を合成することによって証明した。

Chart 1

今回、I を 2'-cyanomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (IV) を経由して合成することを計画し、まず IV の合成を 2'-bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (V) とシアン化ナトリウムとの反応により試みた。その結果、反応条件（温度、溶媒など）により、シアンイオンが V の臭素原子およびアルデヒド基との間に競争反応を起し、種々の生成物を与えることが判明したので報告する。

V とシアン化ナトリウムとの極性プロトン溶媒（エタノール）中での反応 (Table I 参照)

V のエタノール溶液をシアン化ナトリウムと -60° で処理し、mp $83.5-85.5^{\circ}$ の白色粒状結晶 (VI) を 83.3 % で得た。VI の元素分析値、Mass スペクトルの分子イオンピーク (m/e 221) は組成 $C_{15}H_{11}ON$ に一致し、その紫外線吸収 (UV) スペクトルは V とは異なり、5,7-dihydrodibenz[*c,e*]oxepin (VII) (実験の部参照) のそれ

1) ベンゾ複素環化合物の合成研究 第10報 [第9報：小林 茂, 木原 勝, 徳島大学薬学部研究年報, 20, 1 (1971)].

2) Location: *Sho-machi, Tokushima.*

3) S. Kobayashi, K. Kitamura, A. Miura, M. Fukuda, M. Kihara, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 20, 694 (1972).

4) N. Chatterjee, *J. Ind. Chem. Soc.*, 12, 418 (1935).

に類似している。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CDCl_3) において, 5 位のプロトンが 4.73τ (1H, s⁵⁾) に, 7 位のメチレンプロトンが 5.57τ と 5.58τ (それぞれ 1H, AB-type, d⁵⁾, $J=11 \text{ Hz}$) に見られる。これらの事実より VI は, 5-cyano-5,7-dihydrodibenz[*c,e*]oxepin であると決定した。なお, VI の赤外線吸収 (IR) スペクトル (KBr) では, $2250\text{--}2200 \text{ cm}^{-1}$ 付近にシアノ基にもとづく吸収が現われないが, これは, この基に結合する炭素にエーテル型の酸素が結合しているためであると推察される。⁶⁾

ついで, エタノール中, 上記同様に室温で反応すると VI を 63.2% で得, 反応温度 $55\text{--}65^\circ$ においては, 25.1% で VI および 6.8% で mp $92\text{--}96^\circ$ の白色板状晶 (VIII) を得た。VIII の元素分析値は, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ に一致し, Mass スペクトルは m/e 268 に分子イオンピークを示し, IR スペクトル (KBr) では, 1720 cm^{-1} にカルボニル基の吸収が見られる。NMR スペクトル (CDCl_3) では, エステルのエチル基のプロトンが 8.96τ (3H, t, ⁵⁾ $J=8 \text{ Hz}$) と 6.00τ (2H, q, ⁵⁾ $J=8 \text{ Hz}$) に, 5 位と 7 位のプロトンがそれぞれ 4.93τ (1H, s) および 5.49τ (2H, s) に現われている。以上のことから, VIII は ethyl 5,7-dihydrodibenz[*c,e*]oxepin-5-carboxylate と推定し, VI を無水エタノール中塩化水素と処理し, VIII を合成してその構造を確認した。

V より VI の生成機構は, エタノール中, 反応温度 $-60\text{--}+65^\circ$ の間では Chart 2 に示すように推定した。

Chart 2

プロトン溶媒であるエタノール中では, シアンイオンは V の臭素原子と置換反応するよりも, 容易に V のカルボニル基へ求核付加反応したものと考えた。そこで, IV の合成には, ハロゲン化合物のニトリル化反応の例⁷⁾にならって, カチオンとよく溶媒和し, その共役塩基のアニオン (シアンイオン) にさらに強い求核性を持たし得ると考えられている極性非プロトン溶媒の dimethyl sulfoxide (DMSO) および dimethylformamide (DMF) を用いるのが適当と考え次のように行った。

V とシアン化ナトリウムとの極性非プロトン溶媒中の反応 (Table I 参照)

V の DMSO 溶液をシアン化ナトリウムと室温で処理して, VI を 15.6% と mp $108\text{--}111^\circ$ の白色針状晶 (IX) を 42.3% で得た。IX の元素分析値, Mass スペクトルは組成 $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}$ に一致し, IR スペクトル (KBr) では, 2210 cm^{-1} にシアノ基の吸収があり, その UV スペクトルは phenanthrene に類似し, 融点は文献値 (mp $104\text{--}106^\circ$ ⁸⁾) に一致している。これらの事より, IX は 9-phenanthrenecarbonitrile であると決定した。

つぎに, 反応温度 $55\text{--}65^\circ$ においては, VI を 4.9%, IX を 16.9% および mp $133\text{--}134^\circ$ の白色針状晶 (II) を 48.9% で得た。II は, IR スペクトル (KBr) において, 1705 cm^{-1} と 1380 cm^{-1} に diphenide 類に特有な吸収⁹⁾を示すことより diphenide であると推定し, II の標品と比較し同定した。IX の生成機構は Chart 3 に示すように, 一度中間に目的の IV が生成し, この IV が脱水, 閉環し phenanthrene 核を形成したものと推定した。

5) NMR スペクトルに関して, s は singlet, d は doublet, t は triplet, q は quartet, bs は broad singlet, m は multiplet をそれぞれ示す。

6) 山口正雄, “赤外線吸収スペクトル,” 第 9 集, 南江堂, 東京, 1960, p. 126; P.E. Kitson, N.E. Griffith, *Anal. Chem.*, **24**, 334 (1952)。

7) M.P. Cava, R.L. Little, D.R. Napier, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2257 (1958); R.A. Smiley, C. Arnold, *J. Org. Chem.*, **25**, 257 (1960); L. Friedman, H. Shechter, *ibid.*, **25**, 877 (1960)。

8) M.A. Goldberg, E.P. Oras, G. Carsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 260 (1947)。

9) S. Kobayashi, F. Senoo, M. Kihara, K. Sakata, A. Miura, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 1262 (1971)。

Chart 3

この推定は、IV のように活性メチレン基を有する biphenyl 誘導体が塩基の存在のもとに、Claisen 型の縮合、閉環によって phenanthrene 誘導体を生成するという報告^{3,10)} によっても支持される。なお、II については II の生成機構の項で記す。

ついで DMSO の代りに DMF を用いて低温 (-60°) で上記同様の反応を試みたが、IV は得られず、VI を 47.3% で得た。室温および $55-65^{\circ}$ の反応においては、Table I に示すように DMSO の場合と同様な結果を得た。

V とシアン化第一銅または Benzyltrimethylammonium Cyanide との反応

ニトリル化剤としてシアン化ナトリウム以外の試薬を用いて IV の合成を試みた。すなわち、シアン化第一銅¹¹⁾ と V を封管中 $150-160^{\circ}$ で処理し、VI を 38.9% で、II を 9.8% で得た。また、benzyltrimethylammonium cyanide を用いる方法¹²⁾ にならって、水溶媒中でニトリル化を試みたが VI を 82.1% で得たのみであった。

これらのことより、プロトン溶媒中では、低温 (-60°) の場合はもちろん、高温 [エタノール (65°), 水 (95°)] の場合でも、また、非プロトン溶媒中では低温のときにのみ、シアンイオンは V のアルデヒド基に求核付加して VI を生成した。後者の溶媒中、室温以上の温度では、この付加反応と同時に V の臭素原子と置換反応し、目的の IV を生成するが、これはただちに閉環して IX に変化することが明らかになった。従って、この方法により IV を合成することは困難であると考え、この合成を断念した。ついで II の生成機構について検討した。

II の生成機構について

Table I に示すように、V とシアン化ナトリウムの極性プロトン溶媒中の反応において、II は室温では生成せず、反応温度 $55-65^{\circ}$ において生成し、この温度で DMF 中、シアン化ナトリウムを 1.0 当量用いたときには II と VI を得、2.6 当量用いたときには II を得、VI は得られなかった。このことから、V より II の生成は VI を中間体として、これがシアン化ナトリウム存在下酸化されたものと考えた。このことを確かめるために、VI の DMSO 溶液を空气中で室温および $55-65^{\circ}$ で処理したが II の生成は認められなかった。この反応液にシアン化ナトリウム (1 当量) を加え、 $60-70^{\circ}$ に加温して II を 33.7% で得た。つぎに、VI の DMSO 溶液にシアン化ナトリウム (3 当量) を加え、空気導入のもと $60-70^{\circ}$ に加温して 69.1% で II を得た。同様の反応を窒素気流中で行ったところ VI の回収にとどまった。また、DMSO の代りに、DMF を用いた反応においても、Table II に示すように DMSO と同様な結果を得た。しかし、エタノールを溶媒に用いて上記同様の反応を空气中で行ったところ II は得られず、油状の ethyl 5,7-dihydrodibenz[c,e]oxepin-5-imidate (X) と 5,7-dihydrodibenz[c,e]oxepin-5-carboxamide (XI) を得、これらの構造は NMR, IR スペクトルおよび X の加水分解による VIII の生成により確認した。従って、V から VI を中間体として II が生成し、VI から II への酸化は、極性非プロトン溶媒中で酸素およびシアン化ナトリウム存在下の自動酸化であることが明らかになった。

一方、ニトリル体の自動酸化の機構に関しては、Kharasch ら¹³⁾ は diphenylacetoneitrile (XII) について報告し、Aurich¹⁴⁾ は、一級ニトリル体 phenylacetoneitrile と二級ニトリル体 (XII) を potassium *tert*-butoxide を

10) C.W. Muth, J.C. Ellers, O.F. Folmer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6500 (1957).

11) H.R. Snyder, R.R. Adams, A.V. McIntosh, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3280 (1941); N. Sperber, R. Fricano, *ibid.*, **72**, 2792 (1950).

12) N. Sugimoto, T. Fujita, N. Shigematsu, A. Ayada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **10**, 427 (1962).

13) M.S. Karasch, G. Sosnovsky, *Tetrahedron*, **3**, 97 (1958).

14) H.G. Aurich, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 657.

用いて自動酸化し、それぞれ前者より安息香酸とシアニオンを、後者より benzophenone (XIII) とシアン酸イオンを生成するとのべている。近年 Rabjohn ら¹⁵⁾ は、Aurich の報告の正しいことを確認している。そこで著者らは、二級ニトリル体である VI のシアノ基は主としてシアン酸イオンとして脱離すると考え、これを確認するために、塩基としてシアン化ナトリウムの代りに水酸化ナトリウムを用いて、VI の DMSO 溶液に空気導入

Chart 4

のもと 60—70° に加温して 35.1% で II を得、シアン酸イオンを硝酸銀-硝酸法¹⁵⁾ により検出した。一方、上記同様窒素導入のもとに反応したが II は得られなかった。また VI のシアノ基の結合している炭素が酸化されていることは、ニトリル体 (XIV)¹⁶⁾ の DMSO 溶液をシアン化ナトリウムと空気導入のもと、60—70° で処理し diphenide 体 (XV)¹⁷⁾ を 44.8% で得たことより明らかである (Chart 4)。

これらの事実より、VI から II への酸化の機構は Aurich の二級ニトリル体の場合と同じように、Chart 5 に示すごとく

Chart 5

推定した。この VI および XIV の自動酸化が Aurich, Rabjohn らの使用した *tert*-butoxide のような強塩基でなく、極性非プロトン溶媒中ではあるが、シアン化ナトリウムのような弱塩基で進行したということは未だ報告がなく興味深いことである。これはシアニイオンの求核性がこの溶媒で強められ、VI および XIV の活性水素の脱プロトン化を容易にしたためと推察される。また、プロトン溶媒エタノール中でこの自動酸化がおこらなかったのは、シアニイオンの弱塩基性のために脱プロトン化が起らなかったものと考えられる。

なお、V のアルデヒド基が DMSO により直接酸化され、対応するカルボン酸をへて II を生成したのでないことは、V の DMSO 溶液を 90—95° で反応しても II が得られなかったことから明らかである。この反応により mp 90.5—93.5° の 5,7-dihydro-5-hydroxydibenz[*c,e*]oxepin (XVI) が得られた。X は NMR スペクトルより DMSO-*d*₆ 中 (実験の部参照)、その互変異性体 2'-hydroxymethyl-2-biphenylcarbaldehyde (XVII) と 4 対 1 の割合で存在し、ring-chain tautomerism をしているという興味ある事実が判明した。

実験の部¹⁸⁾

2'-Bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (V) VII 2.44 g, CCl₄ 40 ml, Br₂ 2.09 g を用いて Rieche ら¹⁹⁾ の方法によって mp 64—66° (文献値¹⁹⁾ mp 63—66°) の白色板状晶 (V) 3.42 g (69.9%) (エーテル-石油エーテルより再結晶) を得。Anal. Calcd. C₁₄H₁₁OBr: C, 61.12; H, 4.03. Found: C, 60.99; H, 4.03. NMR τ (CDCl₃): 0.02 (1H, s, CHO), 4.20, 4.26 (それぞれ 1H, AB-type, d, *J* = 8 Hz, -CH₂-Br). V を得た母液をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル-ベンゼン) にかけて、mp 89—90° (文献値 mp 82—83°²⁰⁾) の少量の白色板状晶 2,2'-bis(bromomethyl)biphenyl (XIX) (エーテル-石油エーテルより再結晶) を得。標品と混融試験により同一物質で

15) N. Rabjohn, C.A. Harbert, *J. Org. Chem.*, **35**, 3240 (1970).

16) 本化合物は未発表である。

17) T. Ikeda, W. I. Taylor, Y. Tsuda, S. Uyeo, H. Yajima, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4749.

18) 融点は未補正。使用した機器は IR: 日立 EPI-G2 型, NMR: JNM-PS-100 型 (内部標準物質として Si (CH₃)₄ を使用), Mass: 日立 RMU-6E 型, UV: 日立 124 型。

19) R. Rieche, H. Höft, H. Schultze, *Ann.*, **697**, 188 (1966).

20) W. Wenner, *J. Org. Chem.*, **16**, 1475 (1951).

あることを確認した。Anal. Calcd. $C_{14}H_{12}Br_2$: C, 49.44; H, 3.56. Found: C, 49.46; H, 3.50. Mass Spectrum m/e : 340 (M^+).

2'-Bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (V) と NaCN との反応 Exp. 1—V 800 mg を EtOH 30 ml に溶解し, NaCN 368 mg を加え, -60° で 1 hr 攪拌, $0-10^\circ$ で減圧濃縮, 残渣に水を加えエーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮し析出した結晶をエーテル-石油エーテルより再結晶し mp $83.5-85.5^\circ$ の白色粒状晶 (VI) 538 mg (83.3%) 得。Anal. Calcd. $C_{15}H_{11}ON$: C, 81.43; H, 5.01. Found: C, 81.68; H, 4.91. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 251 (4.17) [cf, 5,7-dihydrodibenz[c,e]oxepin (VII)]. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 248 (4.26)].

Exp. 5—V 80 mg を DMSO 6 ml に溶解, NaCN 37 mg 加え, $55-65^\circ$ で 5 min 攪拌, 水を加えエーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮, 油状物残渣 (79 mg) を薄層クロマトグラフィー (TLC) (シリカゲル-ベンゼン: 四塩化炭素) にかき, R_f 0.06—0.14 の部分を $CHCl_3$ -MeOH 抽出し, 得られた結晶をエーテルより再結晶し mp $130-132^\circ$ の白色針状晶 (II) 30 mg (48.9%) 得。本品は II の標品⁹⁾ と混融試験, IR スペクトルの比較により同一物質であると確認。 R_f 0.18—0.23 の部分を $CHCl_3$ -MeOH 抽出し, mp $78-82^\circ$ の無色板状結晶 (VI) 3 mg (4.9%) を得。さらに R_f 0.29—0.42 の部分を $CHCl_3$ -MeOH 抽出し, 得られた粗結晶 13 mg を EtOH より再結晶し mp $108-111^\circ$ (文献値⁹⁾ mp $104.5-106^\circ$ の白色針状晶 (IX) 10 mg (16.9%) を得。Anal. Calcd. $C_{15}H_9N$: C, 88.64; H, 4.46; N, 6.89. Found: C, 88.66; H, 4.54; N, 6.83. Mass Spectrum m/e : 203 (M^+). UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 229.5 (4.57), 259 (4.70), 300 (4.17), 312 (4.19). NMR τ (DMSO): 0.99—1.12 (2H, m, C_4 -H, C_5 -H), 1.33 (1H, s, C_{10} -H), 1.77—1.91 (2H, m, C_1 -H, C_8 -H), 2.02—2.03 (4H, m, その他の arom.H).

Exp. 2—4, 6—9 も大体上記と同様に実施したので, これらは Table I にまとめる。

TABLE I. Reaction^{a)} of V with NaCN

Exp. No.	V mg	NaCN mg (equivalent)	Solvent (ml)	Reaction temp. ($^\circ C$)	Reaction time (min)	Reaction product (%)
1	800	368(2.6)	EtOH (30)	-60	60	VI (83.3)
2	150	70(2.6)	EtOH (21)	room temp.	60	VI (63.2)
3	150	70(2.6)	EtOH (16)	$55-65$	60	VI (25.1), VIII (6.8)
4	80	26(1.8)	DMSO (7)	room temp.	10	VI (15.6), IX (42.3)
5	80	37(2.6)	DMSO (6)	$55-65$	5	VI (4.9), IX (16.9), II (48.9)
6	50	14(1.6)	DMF (5)	-60	120	VI (47.3)
7	50	13(1.5)	DMF (5)	room temp.	15	VI (34.8), IX (32.5)
8	80	14(1.0)	DMF (6)	$55-65$	5	VI (23.3), IX (30.5), II (8.2)
9	150	70(2.6)	DMF (5)	$55-65$	5	IX (11.7), II (10.5)

a). The reaction was carried out in air; no air was passed through the reaction mixture.

2'-Bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (V) と $Cu_2(CN)_2$ との反応 V 80 mg と $Cu_2(CN)_2$ 100 mg を封管中 $150-160^\circ$, 10 hr 反応し $CHCl_3$ 抽出して溶媒留去し, その残渣をエーテル抽出し, 濃縮, 黄色油状物 64 mg 得。TLC (シリカゲル-ベンゼン) にかき, R_f 0.10—0.21 の部分を $CHCl_3$ 抽出し mp $130-133^\circ$ の白色板状晶 (II) 6 mg (9.8%) 得。 R_f 0.30—0.45 の部分より mp $84-86.5^\circ$ の無色板状晶 (VI) 25 mg (38.9%) 得。

2'-Bromomethyl-2-biphenylcarbaldehyde (V) と Benzyltrimethylammonium Cyanide との反応 Benzyltrimethylammonium chloride 73 mg と NaCN 20 mg との水溶液 (20 ml) と V 50 mg の混合物を室温で 35 min, ついで $80-90^\circ$ で 1 hr 攪拌, 反応液をエーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮し, 残渣 47 mg 得。エーテル-石油エーテルより再結晶し, mp $85-87^\circ$ の黄色板状晶 VI (33 mg, 82.1%) を得。

5,7-Dihydro-5-hydroxydibenz[c,e]oxepin (XVI) V 300 mg と DMSO 10 ml を $90-95^\circ$ で 30 min 攪拌, 水 80 ml 加え エーテル抽出し, 飽和 NaCl 水溶液で洗浄, 乾燥, 濃縮し得られた残渣をベンゼンより結晶化, 再結晶し, mp $90-93^\circ$ の白色結晶 (XVI) 175 mg (75.8%) を得。Anal. Calcd. $C_{14}H_{12}O_2$: C, 79.22; H, 5.70.

Chart 6

Found: C, 78.87; H, 5.43. NMR τ (DMSO- d_6): 0.26 (1H, ²¹s, CHO), 4.89 (1H, t, $J=6$ Hz, CH₂OH) (重水添加で消失), 4.44 (4H, d, $J=6$ Hz, C₅-H) (重水添加で singlet), 3.28 (4H, d, $J=6$ Hz, C₅-OH) (重水添加で消失), 5.58 と 5.80²²⁾ (それぞれ d, $J=6$ Hz, AB-type, C₇-H₂), 5.76²²⁾ (d, $J=6$ Hz, CH₂OH).

XVI の構造を確認するため XVI の O-Me 体の合成を行なった.

5,7-Dihydro-5-methoxydibenz[*c,e*]oxepin (XVIII)

XVI 50 mg を MeOH 30 ml に溶解し, 室温で乾燥 HCl ガスを 3 hr 導入. 減圧下溶媒留去, 水を加えエーテル抽出し, 0.5% Na₂CO₃, ついで水で洗浄し, 乾燥, エーテル留去, 残渣を TLC (シリカゲル-ベンゼン), さらに石油エーテルにより精製し, mp 52—57° の白色結晶 (24 mg, 45.0%) 得. Anal. Calcd. C₁₅H₁₄O₂: C, 79.62; H, 6.42. Found: C, 79.42; H, 6.19. Mass Spectrum m/e : 226 (M⁺). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 252 (4.39), 228 (3.90), 290 (2.66). NMR τ (CDCl₃): 6.72 (3H, s, OCH₃), 5.55 (2H, s, C₇-H₂), 4.57 (1H, s, C₅-H).

VI の自動酸化 (その 1)—VI 50 mg を DMSO 5 ml に溶解し, 室温で空气中 (特別に空気を導入することなしに), 1 hr 攪拌, TLC (シリカゲル-ベンゼン) で原料のみ確認した. ついで 60—70° で 1 hr 加温し, TLC で原料のみ確認し, さらに NaCN 11 mg 加え室温で 1 hr 攪拌したが TLC では変化なく, 60—70° に 1 hr 加温後 TLC で II の生成を認めた. 反応混合物に水を加え, エーテル抽出し, 水洗, 乾燥, 濃縮して油状物質 49 mg 得. これを TLC (シリカゲル-ベンゼン) にかけて, R_f 0.2—0.27 の部分を CHCl₃-MeOH 抽出して mp 131—132° の白色板状晶 (II) を 16 mg (33.7%) 得. R_f 0.30—0.44 の部分を同様に抽出して mp 84.5—86° の原料 (VI) 22 mg (44.0%) 回収した.

(その 2)—Exp. 1: VI 32 mg と NaCN 16 mg を DMSO 3 ml に溶解し, 空気導入下 60—70° で 1 hr 攪拌, 冷後水 10 ml 加えエーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮し油状物質 30 mg 得. エーテルより結晶化し, II (mp 126—130°, 18 mg) 得. その母液を TLC 分離し, R_f 0.06—0.18 の部分より, さらに II (mp 126—129°, 3 mg, 合計 21 mg, 69.1%) と R_f 0.18—0.44 の部分より VI [mp 77—84°, 5 mg (15.6%)] を得. Exp. 2—6 は, ほとんど Exp. 1 と同様に反応, 処理しているので Table II にまとめた.

TABLE II. Autoxidation of VI

Exp. No.	Starting material (mg)	Solvent (ml)	Base (mg)	Introduced gas ^{a)}	Product mg (%)
1	VI (32)	DMSO (3)	NaCN (16)	air	II 21(69.1), VI 5(15.6)
2	VI (30)	DMSO (3)	NaCN (15)	N ₂	VI 20(66.7)
3	VI (30)	DMSO (3)	NaOH (12.5)	air	II 10(35.1)
4	VI (30)	DMSO (3)	NaOH (12.5)	N ₂	no product ^{b)}
5	VI (31)	DMF (3)	NaCN (15)	air	II 2(6.9), VI 24(77.4)
6	VI (26)	DMF (3)	NaCN (13)	N ₂	VI 20(76.9)
7	XIV (7)	DMSO (2)	NaCN (6)	air	XV ¹⁷⁾ 3 (44.8) ^{c)}

a) The gas was bubbled into the reaction mixture.

b) Neither II nor VI was obtained.

c) This product (mp 149.5—150°) was identified by comparison with an authentic sample of XV.

Ethyl 5,7-Dihydrodibenz[*c,e*]oxepin-5-carboxylate (VIII) (その 1)—VI と EtOH 中 HCl ガスとの反応: VI 511 mg を乾燥 EtOH 10 ml, 乾燥エーテル 10 ml の混液にとかし, 氷冷下乾燥 HCl ガスを攪拌下に 2 hr 導入, 一夜室温で放置後, 減圧で溶媒留去, 油状物残渣に水 10 ml 加え, 60° に加温し, よく振りまぜ, 冷後エーテル抽出し油状物質 264 mg 得. なお, 水層を 60° で 30 min 加温し白色沈殿析出, エーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮して mp 90—93° の白色粒状晶 328 mg (53.0%) 得, エーテル-石油エーテルより再結晶して mp 93—94.5° の白色プリズム晶 (VIII) を得. Anal. Calcd. C₁₇H₁₆O₃: C, 76.10; H, 6.01. Found: C, 75.84; H, 5.90.

21) 他のプロトン数は, この積分値を 1H と考えて示した.

22) 2 個のメチレンプロトンを含せた積分値は 10H に相当した.

UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 248 (4.64). UV $\lambda_{\min}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 227 (4.32). 上に得た油状物質 264 mg は, 5% EtOH-KOH 20 ml と 1.5 hr 還流, 減圧下 EtOH 留去, 水を加えエーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮し, mp 164—165° の白色針状晶 37 mg (6.7%) 得, エーテルより再結晶し mp 168.5—169.5° の 5,7-dihydrodibenz[*c,e*]-oxepin-5-carboxamide (XI) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$: C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.20; H, 5.42; N, 5.59. IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH} 3425, 3195, $\nu_{\text{C=O}}$ 1710, 1660. NMR τ (CDCl_3): 3.36 と 4.16 (それぞれ 1H, bs, CONH_2), 5.48 と 5.71 (それぞれ 1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}_2$), 5.17 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$). 上記加水分解した水層を conc. HCl により酸性とし, エーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮して mp 155—156° の白色結晶 136 mg (24.5%) 得, エーテルより再結晶して mp 156—157° の白色粒状晶 5,7-dihydrodibenz[*c,e*]oxepin-5-carboxylic acid (XX) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 74.99; H, 5.30. Found: C, 74.56; H, 4.96. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1750, 1715. NMR τ (CDCl_3): 5.52 (2H, s, $\text{C}_7\text{-H}_2$), 4.96 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.54 (1H, bs, COOH), 2.2—2.7 (8H, m, arom. H).

(その 2)——i) VI と EtOH 中 NaCN との反応: VI 50 mg を EtOH 7 ml に溶解, NaCN 25 mg 加え 4 hr 還流, EtOH 留去後, 水 2 ml 加えエーテル抽出, 水洗, 乾燥, 濃縮して油状物質 52 mg 得, TLC (シリカゲル-ベンゼン (10): アセトン (1)) にかき, R_f 0.07—0.16 の部分より油状物質 ethyl imidate (X) を 18 mg (30%) 得. NMR τ (CDCl_3): 5.32 (1H, s, $\text{C}_5\text{-H}$), 5.45 と 5.75 (それぞれ 1H, d, $J=11$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}_2$), 5.87 (2H, q, $J=7$ Hz, $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$), 8.87 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3). IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{NH} 3320, $\nu_{\text{C=N}}$ 1745, 1660. R_f 0.56—0.76 の部分より mp 74—80° の原料 (VI) を 18 mg (36.0%) 回収.

ii) Ethyl Imidate (X) の加水分解: X 20 mg を EtOH 2 ml にとかし, 10% HCl 1 滴加え, 室温で 1 hr 放置後, 減圧下 EtOH 留去, 油状物残渣を TLC [シリカゲル-ベンゼン (4): アセトン (1)] にかき, R_f 0.10—0.24 の部分より mp 165.5—166° のアミド体 (XI) を 4 mg 得, R_f 0.53—0.79 の部分より白色結晶を得, エーテルより再結晶して mp 93—94° の白色プリズム晶のエステル体 (VIII) を 14 mg (70%) 得, 本品は, その 1 で得た VIII と混融試験により同一物質であることを確認した.