合成医薬品の研究 (第 1 報¹⁾) 不飽和カルボン酸アミド
およびニトリルのラクタム化反応

山脇泰彦, 渡辺正夫, 山村志郎, 斎藤清一
田辺製薬株式会社有機化学研究所²⁾

Studies on Synthetic Drugs. I.¹⁾ Lactamization of Unsaturated
Amides and Nitriles

YASUHIKO YAMAWAKI, MASAO WATANABE, SHIRO YAMAMURA
and SEIICHI SAITO

Organic Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received June 9, 1976)

Cyclization of unsaturated nitriles and amides to lactams was investigated. The unsaturated nitriles (Ia—c) or amides (Id—g) cyclized to the lactams (IIa—g) in a good yield by heating with polyphosphoric acid or conc. phosphoric acid. By application of this reaction, N-(4,4-diphenyl-3-butenoyl)glycines (III, VII, IX) gave 10b-phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H, 5H)-diones (IV, VIII, X). Similar treatment of 4'-chloro-4,4-diphenyl-3-butenanilide (XIII) afforded various cyclization products; N-(p-chlorophenyl)-4-phenyl-1-naphthylamine (XIV), 7-chloro-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-1-benzazepin-2(3H)-one (XV), 1-(p-chlorophenyl)-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one (XVI), 4-phenyl-1-naphthol (XVII), and γ,γ -diphenylbutyrolactone (XVIII).

Keywords—cyclization; glycine derivatives; lactam; phosphoric acid; polyphosphoric acid; piperidone; pyrrolidone; pyrrolo-isoquinoline; unsaturated amide; unsaturated nitrile

不飽和カルボン酸の酸触媒ラクトン化反応は一般的な反応であるのに対して、不飽和カルボン酸アミドのラクタム化反応については、Hill^{3a)} および Wittekind^{3b)} らが不飽和アミドをポリリン酸 (以下 PPA と略す) と加熱して spirolactam の得られることを報告しているが、その例は少ない。

著者らは薬理作用を検討すべく種々の phenyl-pyrrolidine および piperidine 類の合成を計画したが、もし不飽和カルボン酸アミドのラクタム化反応が一般的に利用できるならば、原料合成が非常に容易になると考え、このラクタム化反応について検討した。この反応は上述のごとくラクトン化に類似の反応であるが、また分子内 Ritter 反応ともみなすことができるので、通常の Ritter 反応の原料である不飽和ニトリル類についても検討したのであわせて報告する。

まず 4,4-diphenylbut-3-enenitrile (Ia) および 5,5-diphenylpent-4-enenitrile (Ib) について Ritter 反応に一般的な試薬である酢酸-硫酸で処理したところ、単にニトリルが加水分解されたアミド体 4,4-diphenylbut-3-enamide (Id) および 5,5-diphenylpent-4-enamide (Ig) がそれぞれ主生成体として得られた。また Ia, Ib を濃硫酸で扱った場合もほぼ同様の結果であったが、薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略す) 上わずかにラクタムの生成を認めた。

Chart 1

1) 日本薬学会第 91 年会 (福岡, 1971 年 4 月), 第 93 年会 (東京, 1973 年 4 月) で発表。

2) Location: 2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama.

3) a) R.K. Hill, *J. Org. Chem.*, **22**, 830 (1957); b) R.R. Wittekind, C. Weissman, S. Farber, R.I. Meltzer, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 143 (1967); R.R. Wittekind, C. Weissman, *ibid.*, **9**, 111 (1972).

TABLE I. ω,ω -Diphenyl-pyrrolidin (and piperidin)-2-ones

	Ar	R	R'	n	Yield(%)	
					A	B
a		CN	H	1	69	—
b		CN	H	2	77	—
c		CN	H	2	77.5	—
d		CONH ₂	H	1	60	70
e		CONHEt	Et	1	70	90
f		CONHCH ₂ CH ₂ -	CH ₂ CH ₂ -	1		53
g		CONH ₂	H	2	79	70

一方、不飽和ニトリル類 (Ia—c), 不飽和アミド類 (Id—g) を PPA⁴⁾ または濃リン酸と 120—130° に 1—3 時間加熱すると好収率で目的とするラクタム類 (II) が得られた (Table I).

Table にみられるように、ニトリル類では PPA を用いて好結果を得たが、濃リン酸を用いた場合はほとんど反応が進行しなかった。これは濃リン酸に対するニトリルの溶解度が熱時でも極めて低いためと思われる。またアミド類においては PPA, 濃リン酸ともに収率よく目的とするラクタムを与えたが、後処理の容易さ、価格などの点で濃リン酸の方が若干有利と思われる。なお第 2 アミドを piperidone に閉環する場合には、TLC 上多数のスポットを示す生成物を与え目的を達しなかった。

以上のように、第 1, 第 2 アミドとも pyrrolidone への閉環には一般的に用い得ることが予想されたので、さらに応用例としてグリシン誘導体 (Chart 2) およびアニリド体 (Chart 3) についても同様の閉環を試みた。

N-(4,4-Diphenyl-3-butenoyl)glycine (III) を PPA と加熱すると一挙に二段階の閉環反応が進行して三環性の keto-lactam 体 (IV) が得られた。この構造は元素分析および各種スペクトルデータより推定されたが、さらに Chart 2 に示すように lactam (IIb) より V を経て導いた lactam-acid (VI) を PPA と加熱閉環して得たものと同定して確認した。

Monochloro 体 (VII) も同様に PPA と加熱することにより対応する閉環体を得られた。その構造が XII ではなく VIII であることはマスペクトル (以下 MS と略す) により決定した。さきに得た IV の MS において m/e 200 が base peak として現われることから類推すると、VIII ならば m/e 200 に、XII ならば m/e 234 にそれぞれ base peak が期待される。実際の閉環成績体では m/e 200 が base peak であることから、その構造は VIII であると推定した。

また dichloro 体 (IX) を同様 PPA と加熱すると二種類の閉環体 (X), (XI) が得られた。両者は互いに核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略す) における縮合ベンゼン環上のプロトンシグナルの比較により容易に判別

4) 国産化学 (株) 製。P₂O₅ として 82—85%。特に記載なければ以下同じ。

Chart 2

Chart 3

された。すなわち、X では C_7-H が δ 8.05 ppm の低磁場に doublet ($J=8$ Hz) として現われ、XI では 3 個のプロトンが δ 7.85—7.5 ppm に multiplet として現われる。

次に第 2 アミドとして anilide 体を使用した場合は Chart 3 に示すようにやや複雑な結果を与えた。4'-Chloro-4,4-diphenylbut-3-enanilide (XIII) を PPA と加熱すると三種の結晶性成績体が得られ、それらの構造は元素分析値およびスペクトルデータ (実験の部に示す) より、それぞれ N-(p-chlorophenyl)-4-phenyl-1-naphthylamine (XIV, 60%), 7-chloro-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-1H-1-benzazepin-2(3H)-one (XV, 4%) および

目的物の 1-(*p*-chlorophenyl)-5,5-diphenyl-2-pyrrolidinone (XVI, 10%) であることが推定された。これらはいずれも閉環位置の違いによる成績体で naphthylamine 体 (XIV) はアミドのベンゼン環に対する Bischler-Napieralski 反応 (以下 B-N 反応と略す) が起ったもの, benzazepine 体 (XV) は二重結合のベンゼン環に対するアルキル化反応として説明され, この条件下では B-N 反応が主反応であることを示している。そこで B-N 反応をおさえる目的で, I から II を得た例に従って濃リン酸中で同様に反応を行ったところ, TLC 上 pyrrolidinone 体 (XVI) の存在は認められたが B-N 反応成績体 (XIV) は認められなかった。次に組成の異なる PPA⁵⁾ を用いた反応では目的物である XVI (40%) が主成績体として得られ, ほかに 4-phenyl-1-naphthol⁶⁾ (XVII, 8%) および γ,γ -diphenylbutyrolactone⁷⁾ (XVIII, 5.8%) が単離された。

また, Chart 4 に示すように若干のニトリル類について PPA によるラクタム化反応を試みたが目的は達せられなかった。すなわち nitrile 体 (XIX) を PPA と 180° に 2.5 時間加熱したが, 単に脱水された化合物 (XX) を得たにすぎなかった。同様の条件で XXI からは cyclopentanone 体 (XXII) が, XXIII からは indane 体 (XXIV) が得られた。なお Easton⁸⁾ は XXIII を濃硫酸と処理して butyrolactone 体 (XXV) を得たと報告しているが, XXIV と XXV の融点が同じであることから両者は同一化合物の可能性が高い。

以上の反応に使用した原料化合物はそれぞれ下記の方法により合成した。5,5-Diphenylpent-4-enenitrile (Ib) は浜口⁹⁾ の方法により, またこのクロル誘導体 (Ic) もこの方法に準じて合成した。4,4-Diphenylbut-3-enamide 類 (Id—f, III, VII, IX, XIII) および 5,5-diphenylpent-4-enamide (Ig) はそれぞれ対応する 4,4-diphenylbut-

5) P_2O_5 として ca. 72%.

6) D.S.-Frohlinde, F. Erhardt, *Ann.*, **671**, 84 (1964).

7) F.G. Baddar, L.S. El-Assal, A. Habashi, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 456.

8) N.R. Easton, J.H. Gardner, J.R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2941 (1947).

9) 浜口文子, 薬誌, **82**, 1088 (1962).

3-enoic acid¹⁰⁾ および 5,5-diphenylpent-4-enoic acid¹¹⁾ より酸クロリドを経て合成した。その他の原料化合物 Ia, XIX, XXI は Chart 5 に示す経路で合成した。

実 験 の 部¹²⁾

5,5-Diphenylpyrrolidin-2-one (IIa) (i) Nitrile (Ia) 13.4 g を PPA 150 g と混合し浴温 115—120° で 1 時間攪拌する。冷後反応混合物を氷水で分解し、析出する結晶をろ取、水洗乾燥する。粗結晶をメタノールから再結晶して無色プリズム晶 IIa 10.8 g (69%) を得る。mp 188—189°。Anal. Calcd. C₁₆H₁₅ON: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 80.89; H, 6.35; N, 5.81. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3410, 3160 (NH); 1683 (C=O). NMR δ , ppm: 8.27 (1H, br. s), 7.4 (10H, m).

(ii) Amide (Id) 1 g を PPA 30 g と混合し浴温 120—125° で 4 時間攪拌する。以下上例 (i) と同様に処理して無色プリズム晶 IIa 0.6 g (60%) を得る。mp 188—189°。

(iii) Amide (Id) 1 g を 85% リン酸 60 ml に溶解し浴温 130° で 1.5 時間加熱する。冷後約倍量の水で希釈して酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥する。溶媒を留去して得た粗結晶をメタノールから再結晶して無色プリズム晶 IIa 0.7 g (70%) を得る。mp 188—189°。

6,6-Diphenylpiperidin-2-one (IIb) (i) Nitrile (Ib) 1 g を PPA 20 g と混合し浴温 120—130° で 40 分間攪拌する。冷後反応物を氷水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は水、重ソウ水、水で順次洗浄し乾燥後溶媒を留去する。残渣をメタノールから再結晶して無色板状晶 IIb 0.83 g (77%) を得る。mp 189—191°。Anal. Calcd. C₁₇H₁₇ON: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57. Found: C, 81.00; H, 6.65; N, 5.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3380 (NH), 1640 (C=O). NMR δ ppm: 7.35 (10H, m), 6.65 (1H, br. s), 2.7—2.25 (4H, m), 1.9—1.4 (2H, m).

(ii) Amide (Ig) 0.7 g を PPA 21 g と混合し浴温 120—125° で 30 分間攪拌する。以下 (i) と同様に処理して無色板状晶 IIb 0.55 g (79%) を得る。mp 189—191°。

(iii) Amide (Ig) 1 g を 85% リン酸 60 ml に溶解し浴温 130° で 1.5 時間加熱する。以下 (i) と同様に処理して無色板状晶 IIb 0.7 g (70%) を得る。mp 189—191°。

6,6-Bis(p-chlorophenyl)piperidin-2-one (IIc) Nitrile (Ic) 5 g を PPA 100 g と混合し浴温 130—140° で 1.5 時間攪拌する。冷後氷水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後留去し残渣をメタノールから再結晶して無色プリズム晶 IIc 4.1 g (77.5%) を得る。mp 190—192°。Anal. Calcd. C₁₇H₁₅ONCl₂: C, 63.76; H, 4.72; N, 4.37. Found: C, 63.70; H, 4.84; N, 4.41. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3160 (NH), 1645 (C=O).

5,5-Diphenyl-1-ethylpyrrolidin-2-one (IIe) (i) Amide (Ie) 1 g を PPA 30 g と混合し浴温 125° で 1.5 時間攪拌する。冷後氷水で分解して酢酸エチルで抽出し、抽出液は洗浄乾燥後留去する。残渣をエーテル—イソプロピルエーテル混液から再結晶して無色板状晶 IIe 0.7 g (70%) を得る。mp 121—123°。Anal. Calcd. C₁₈H₁₉ON: C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 81.48; H, 7.27; N, 5.24. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1670 (C=O).

(ii) Amide (Ie) 1 g を 85% リン酸 60 ml に溶解し浴温 130° で 2.5 時間加熱する。冷後約倍量の水で希釈し酢酸エチルで抽出する。以下 (i) と同様に処理して無色板状晶 IIe 0.9 g (90%) を得る。mp 121—123°。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one (IIf) Amide (If) 1.7 g を 85% リン酸 50 ml に混じ浴温 130° で 2 時間攪拌する。冷後水で希釈し酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後留去し、残渣を酢酸エチルから再結晶して無色針状晶 IIIf 0.9 g (53%) を得る。mp 145—146°。Anal. Calcd. C₂₆H₂₇O₃N: C, 77.78; H, 6.78; N, 3.49. Found: C, 77.46; H, 6.66; N, 3.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1660 (C=O).

10b-Phenyl-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (IV) (i) Glycine 体 (III) 15 g を PPA 450 g と混合し、浴温 130—135° で 3 時間攪拌する。冷後反応物を氷水で分解して酢酸エチルで抽出し、抽出液は洗浄乾燥後留去する。残渣を減圧蒸留 (bp 203—205°/0.5 mmHg) して淡黄色透明の粘稠な液体 IV 10.7 g (76%) を得る。これをイソプロピルエーテルから再結晶すると無色プリズム晶が得られる。mp 102—104°。Anal. Calcd. C₁₈H₁₅O₂N: C, 77.96; H, 5.45; N, 5.05. Found: C, 77.62; H, 5.72; N, 5.01. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1700, 1695 (C=O). NMR δ ppm: 8.25—7.0 (9H, m), 4.92 (1H, d, $J=19$ Hz), 3.60 (1H, d, $J=19$ Hz), 3.0—2.6 (4H, m). Mass Spectrum m/e : 277 (M⁺), 200 (base peak).

(ii) Acid (VI) 0.5 g を PPA 15 g と混合し浴温 130° で 3 時間攪拌する。冷後氷水で分解して酢酸エチルで抽出し、以下 (i) と同様に処理して IV 0.4 g (85.8%) を得る。mp 102—104°。

10b-(p-Chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-a]isoquinoline-3,6(2H,5H)-dione (VIII) Glycine 体 (VII) 15 g を PPA 450 g と混合し浴温 130° で 2 時間攪拌する。冷後反応物を氷水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後留去し、残渣を減圧蒸留 (bp 240° (浴温)/0.3 mmHg) して淡黄色粘稠な液体 VIII 8.65 g (61%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1680 (C=O). NMR δ ppm: 8.15—6.85 (8H, m), 4.83 (1H, d, $J=19.5$ Hz),

10) W.S. Johnson, J.W. Petersen, W.P. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 74 (1947).

11) M.E. H. Howden, A. Maercker, J. Burdon, J.D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1732 (1966).

12) 融点, 沸点は未補正。IR スペクトルは Hitachi 215 型, NMR スペクトルは JEOL JNM MH-60II 型 (内部標準に tetramethylsilane), Mass スペクトルは Hitachi RMU-6M 型により測定した。

3.53 (1H, d, $J=19.5$ Hz), 3.1—2.15 (4H, m). Mass Spectrum m/e : 312 (M^+), 200 (base peak).

Oxime: エタノールから再結晶して無色柱状晶. mp 229—231° (decomp.). Anal. Calcd. $C_{18}H_{15}O_2N_2Cl$: C, 66.16; H, 4.63; N, 8.57. Found: C, 65.97; H, 4.55; N, 8.38. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3150, (NH), 1660 (C=O, C=N).

9-Chloro-10b-(*m*-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrro[2,1-*a*]isoquinoline-3,6(2*H*,5*H*)-dione (X) および 7-Chloro-10b-(*m*-chlorophenyl)-1,10b-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3,6(2*H*,5*H*)-dione (XI) Glycine 体 (IX) 2 g を PPA 60 g と混合し浴温 130—135° で 1 時間攪拌する. 冷後反応物を氷水で分解し酢酸エチルで抽出する. 抽出液は洗浄乾燥後留去し, 残渣をシリカゲルクロマトにより分離精製する. 第 1 流出物を酢酸エチルから再結晶すると淡黄色プリズム晶 X 0.365 g (19.2%) が得られる. mp 184—186°. Anal. Calcd. $C_{18}H_{13}O_2NCl_2$: C, 62.44; H, 3.78; N, 4.05. Found: C, 62.52; H, 3.97; N, 4.24. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 1680 (C=O). NMR δ ppm: 8.05 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.35—6.55 (5H, m), 4.83 (1H, d, $J=20$ Hz), 3.53 (1H, d, $J=20$ Hz), 3.05—2.5 (4H, m).

第 2 流出物を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶 XI 40 mg (2.1%) を得る. mp 172—176°. NMR δ ppm: 7.85—7.5 (3H, m), 7.4—6.8 (4H, m), 4.85 (1H, d, $J=20$ Hz), 3.65 (1H, d, $J=20$ Hz), 3.2—2.4 (4H, m). Mass Spectrum m/e : 345 (M^+), 347 ($M+2$; M^+ の約 60% 強度).

Ethyl 5,5-Diphenyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetate (V) NaH (62%) 1.8 g を無水トルエン 100 ml にけんだくし, 100° で攪拌しつつ pyrrolidinone (IIb) 8.3 g の無水トルエン 150 ml 溶液を徐々に滴下し 1 時間攪拌を続けた後, ブロム酢酸エチル 6.4 g を滴下する. 10 時間還流した後, 冷却し水 100 ml を加えてトルエン層を分取し, 水洗乾燥後溶媒を留去する. 結晶性残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して無色板状晶 V 6.7 g (59.3%) を得る. mp 112.5—114.5°. Anal. Calcd. $C_{20}H_{21}O_3N$: C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33. Found: C, 74.08; H, 6.49; N, 4.23. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 1740 (CO-O), 1675 (CO-N). NMR δ ppm: 7.3 (10H, s), 3.91 (2H, s).

5,5-Diphenyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetic Acid (VI) Ester (V) 5.5 g をメタノール 50 ml にとかし 50—55° にて攪拌しつつ 1 時間を要して 1*N* NaOH 17 ml を徐々に滴下する. さらに同温度で 5 時間攪拌した後, 減圧下メタノールを留去する. 不溶分をろ去した後希塩酸で酸性として析出する結晶をろ取, 水洗乾燥して無色結晶 VI 4.0 g (80%) を得る. 酢酸エチルから再結晶すると無色柱状晶を与える. mp 166—167°. Anal. Calcd. $C_{18}H_{17}O_3N$: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 72.93; H, 5.88; N, 4.73. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 2800—2500 (OH), 1706 (C=O), 1676 (C=O).

4'-Chloro-4,4-diphenyl-but-3-enanilide (XIII) と PPA との反応 (i) Anilide (XIII) 1 g を PPA 30 g と混合し浴温 125° で 1.5 時間攪拌する. 冷後氷水で分解し酢酸エチルで抽出する. 抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する.

第 1 流出分をイソプロピルエーテル-*n*-ヘキサンから再結晶して無色板状晶 *N*-(*p*-chlorophenyl)-4-phenyl-1-naphthylamine (XIV) 600 mg (60%) を得る. mp 98—100°. Anal. Calcd. $C_{22}H_{16}NCl$: C, 80.11; H, 4.89; N, 4.25; Cl, 10.75. Found: C, 80.24; H, 4.98; N, 4.35; Cl, 10.95. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3290 (NH), 1588, 1493 (arom.). NMR δ ppm: 5.81 (1H, br.), 8.1—6.8 (15H).

第 2 流出分を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して 7-chloro-5,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-1-benzazepin-2(3*H*)-one (XV) 40 mg (4%) を得る. mp 187—189°. Anal. Calcd. $C_{22}H_{18}ONCl$: C, 75.96; H, 5.21; N, 4.03. Found: C, 75.69; H, 5.46; N, 3.81. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1640 (C=O).

第 3 流出分を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色板状晶 1-(*p*-chlorophenyl)-5,5-diphenylpyrrolidin-2-one (XVI) 100 mg (10%) を得る. mp 153—155°. Anal. Calcd. $C_{22}H_{18}ONCl$: C, 75.96; H, 5.21; N, 4.03. Found: C, 75.72; H, 5.27; N, 4.17. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 1690 (C=O). NMR δ ppm: 7.26 (10H, s), 6.95 (4H, s), 3.4—2.8 (4H, m).

(ii) 無水リン酸 4 g とリン酸 12 g の混合物を浴温 110° で 2 時間攪拌して PPA⁵⁾ を調製し, これに anilide (XIII) 500 mg を混合して浴温 135° で 2 時間攪拌する. 冷後氷水で分解し酢酸エチルで抽出する. 抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する.

第 1 流出分を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して無色針状晶 4-phenyl-1-naphthol (XVII) 25 mg (8%) を得る. mp 137—138° (lit.⁶⁾ mp 138°. Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O$: C, 87.24; H, 5.49. Found: C, 87.14; H, 5.73. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3300 (OH), 1625, 1595, 1585 (arom.).

第 2 流出分は未反応原料 10 mg. IR の比較により同定.

第 3 流出分をベンゼン-*n*-ヘキサンから再結晶して γ,γ -diphenylbutyrolactone (XVIII) 20 mg (5.8%) を得る. mp 90—91° (lit.⁷⁾ mp 90.5—91.5°. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1770 (C=O). 標品と IR の比較により同定.

第 4 流出分をイソプロピルエーテルから再結晶して無色柱状晶 XVI 200 mg (40%) を得る. mp 153—155°. IR は (i) で得た XVI と一致した.

2,2,5,5-Tetraphenylpent-4-enenitrile (XX) Nitrile (XIX) 1.9 g と PPA 60 g の混合物を浴温 180° で 2.5 時間攪拌する. 冷後氷水で分解し酢酸エチルで抽出する. 抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し, 残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して無色柱状晶 XX 1.1 g (61.1%) を得る. mp 125—127°. Anal. Calcd. $C_{29}H_{23}N$: C, 90.35; H, 6.01; N, 3.63. Found: C, 90.21; H, 6.17; N, 3.89. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 2280 (CN). NMR δ ppm: 6.07 (1H, t, $J=7.5$ Hz).

5,5-Diphenyl-2-diphenylmethylenecyclopentanone (XXII) Nitrile (XXI) 2 g と PPA 60 g の混合物を浴温 185° で 3 時間攪拌する。冷後氷水で分解し酢酸エチル-エタノールで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して黄色プリズム晶 XXII 0.97 g (48.5%) を得る。mp 167—169°. Anal. Calcd. $C_{30}H_{24}O$: C, 89.96; H, 6.04. Found: C, 89.91; H, 6.21. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 1703 (C=O). NMR δ ppm: 7.25 (20H, s), 2.72 (4H, t, $J=3$ Hz).

3-Methyl-1-phenyl-1-indanecarboxamide (XXIV) Nitrile (XXIII) 5 g を PPA 100 g と混合し浴温 150° で 1 時間攪拌する。冷後氷水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去して、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーに付し、さらにイソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶 XXIV 0.73 g (13.6%) を得る。mp 112—113.5°. Anal. Calcd. $C_{17}H_{17}ON$: C, 81.24; H, 6.82; N, 5.57. Found: C, 80.80; H, 6.90; N, 5.46. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3370, 3150 (NH_2), 1650 (C=O). NMR δ ppm: 7.5—7.0 (9H), 6.45 (1H, br.), 5.5 (1H, br.), 2.29 (3H, d, $J=6$ Hz).

4,4-Diphenylbut-4-enamide (Id) 4,4-Diphenylbut-4-enoic acid⁹⁾ 2 g を無水ベンゼンに溶解し $SOCl_2$ 1.6 g を加えて 3 時間還流する。溶媒を減圧留去し残渣を無水エーテル 20 ml にとかす。このエーテル溶液を濃アンモニヤ水 5 ml とエーテル 10 ml の混液中に氷冷攪拌下徐々に滴下する。氷冷下さらに 30 分間攪拌した後酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し、結晶性残渣を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して無色針状晶 Id 1.53 g (77%) を得る。mp 126—127°. Anal. Calcd. $C_{16}H_{15}ON$: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90. Found: C, 80.89; H, 6.35; N, 5.81. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3390, 3120 (NH_2), 1642 (C=O). NMR δ ppm: 7.15 (10H), 6.18 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 3.0 (2H, d, $J=7.5$ Hz).

4,4-Diphenyl-N-ethylbut-4-enamide (Ie) 上記 Id の場合と同様に反応処理し、酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶して無色針状晶 Ie を得る。mp 124—126°. Anal. Calcd. $C_{18}H_{19}ON$: C, 81.47; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 81.66; H, 7.31; N, 5.31. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3230 (NH), 1630 (C=O).

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4,4-diphenylbut-3-enamide (If) 上記 Id の場合と同様に反応処理し、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色板状晶 If を得る。mp 91—93°. Anal. Calcd. $C_{26}H_{27}O_3N$: C, 77.78; H, 6.78; N, 3.49. Found: C, 77.72; H, 6.71; N, 3.41. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3240 (NH), 1628 (C=O).

4'-Chloro-4,4-diphenylbut-3-enanilide (XIII) 上記 Id の場合と同様に反応処理し、酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して無色針状晶 XIII を得る。mp 159—160°. Anal. Calcd. $C_{22}H_{18}ONCl$: C, 75.96; H, 5.22; N, 4.03. Found: C, 75.90; H, 5.33; N, 3.99. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1645 (C=O).

N-(4,4-Diphenyl-3-butenyl)glycine (III) 4,4-Diphenylbut-3-enoic acid⁹⁾ 23.8 g を無水ベンゼン 150 ml にとかし $SOCl_2$ 18 g を加えて 3 時間還流する。溶媒を減圧留去し残渣を無水エーテル 50 ml に溶解する。この溶液を glycine 15.1 g, NaOH 14 g, 水 140 ml の混合物に -5—0° で攪拌下約 30 分を要して徐々に滴下する。さらに 0° で 1 時間、室温で 1 時間攪拌した後、アルカリ水層を分離しエーテルで洗浄、塩酸で酸性とする。析出する結晶をろ取、水洗乾燥し酢酸エチルから再結晶して無色板状晶 III 23.1 g (78.3%) を得る。mp 152—153°. Anal. Calcd. $C_{18}H_{17}O_3N$: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Found: C, 73.08; H, 5.90; N, 4.83. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3345 (OH), 1755 (C=O), 1620 (C=O).

1,1-Diphenyl-1-propanol (XXVI) 無水エーテル中ブロムベンゼン 377 g, Mg 59 g から常法通りグリニヤ試薬をつくり、この中にエーテル還流下プロピオン酸エチル 102 g のベンゼン溶液を滴下する。さらに 6 時間還流後冷希塩酸で分解しベンゼンで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し残渣を石油エーテル-イソプロピルエーテルから結晶化させ無色プリズム晶 XXVI 135 g (63.7%) を得る。mp 89—92°.

1,1-Diphenyl-1-propene (XXVII) Alcohol (XXVI) 185 g, ヨード 3 g, トルエン 500 ml の混合物を 4 時間還流する。冷後 5% $Na_2S_2O_3$ 溶液、水で洗浄乾燥後溶媒を留去し残渣を減圧蒸留する。bp 130—140°/3 mmHg の液体 XXVII 160 g (94%) を得る。mp 47—49°.

4,4-Diphenylbut-3-enenitrile (Ia) Propene (XXVII) 160 g, NBS 178 g, benzoylperoxide 1 g および四塩化炭素 2 liter の混合物を 5 時間還流する。冷後不溶物をろ去、溶媒を留去して得た淡褐色の液体を精製することなく dimethyl sulfoxide (DMSO) 200 ml に溶解する。この溶液を、NaCN 60 g の DMSO 300 ml 溶液に 50—54° で攪拌下 30 分を要して滴下する。さらに 60° で 1.5 時間攪拌した後水で分解し酢酸エチルで抽出する。抽出液は水洗乾燥後溶媒を留去し残渣を減圧蒸留する。bp 150—170°/1 mmHg の留分 Ia 59 g (32.4%) を得る。イソプロピルエーテル-石油エーテルから再結晶すると mp 91—93° の結晶を与える。

5-Hydroxy-2,2,5,5-tetraphenylpentanenitrile (XIX) Ethyl 4-cyano-4,4-diphenylbutyrate 5 g の tetrahydrofuran 溶液に攪拌下、ブロムベンゼン 6 g, Mg 1 g からつくったグリニヤ試薬を滴下し、さらに 5 時間還流する。溶媒を留去し、残渣を冷希塩酸で分解して酢酸エチルで抽出する。抽出液は洗浄乾燥後溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して無色柱状晶 XIX 2.75 g (40%) を得る。mp 156—157°. Anal. Calcd. $C_{29}H_{25}ON$: C, 86.32; H, 6.25; N, 3.47. Found: C, 86.50; H, 6.46; N, 3.49. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 3410 (OH), 2380 (CN).

2,2,6,6-Tetraphenylhex-5-enenitrile (XXI) 無水ベンゼン 50 ml に $NaNH_2$ 1.25 g をけんたくさせ、これに攪拌下 diphenylacetoneitrile 6.1 g を滴下し約 30 分室温で攪拌した後、4,4-diphenyl-3-butenyl bromide⁹⁾ 9 g を滴下し 1 時間還流する。冷後ベンゼン層を分取し水洗乾燥後溶媒を留去する。残渣をイソプロピルエーテ

ルから再結晶し無色板状晶 XXI 4.27 g (33.9%) を得る. mp 98—100°. *Anal.* Calcd. $C_{30}H_{25}N$: C, 90.19; H, 6.31; N, 3.51. Found: C, 90.23; H, 6.39; N, 3.41. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : 2280 (CN).

謝辞 本研究に際し、終始御指導御鞭撻を賜った東京大学名誉教授 菅沢重彦先生ならびに当研究所 山崎道雄所長に深謝致します。また元素分析および各種スペクトルの測定をしていただいた当社分析センターの諸氏に感謝致します。