

10-(N,N-ジメチルアミノ)-10, 11-ジヒドロ ジベンズ [b,f] オキセピンの合成

立木次郎・山本裕二・奥村重雄

Synthesis of 10- (N,N-Dimethylamino) -10, 11-dihydrodibenz [b,f] oxepin

Jiro TATSUGI, Yuhji YAMAMOTO, and Shigeo OKUMURA

Attempted synthesis of compound (5) from *m*-phenoxyphenylacetic acid could not be achieved, but gave only some polymer.

Intramolecular cyclization of *o*-phenoxyphenylacetic acid afforded 10,11-dihydrodibenz [b, f] oxepin-10 [11H] -one in good yield. 10-(N,N-Dimethylamino)-10,11-dihydrodibenz [b,f] oxepin was prepared from 10,11-dihydrodibenz [b,f] oxepin-10 [11H] -one *via* 10-amino-10,11-dihydrodibenz [b,f] oxepin.

緒言

1817年ドイツの薬剤師 Sertürner により、ケシから発見されたモルフィンに鎮痛作用のあることが見出されて以来、多数のモルフィンと類似構造を有する異節環化合物が合成されている。鎮痛剤としてのモルフィンの王座は揺がないものである。しかしながらその後モルフィンの作用には好ましからざる副作用即ち生体依存性や精神依存性などと呼ばれるものの存在が見出され、今日いわゆる麻薬として規制されていることは周知の事実である。これらの観点から麻酔性の伴わない鎮痛剤の開発を目的として図1に示す如く、多数モルフィン骨格を有する類縁化合物の合成がなされている。

奥村研究室に於ては、これまではかかる麻薬性を伴わないで鎮痛作用を発現し得る化合物の骨格構造を見出す

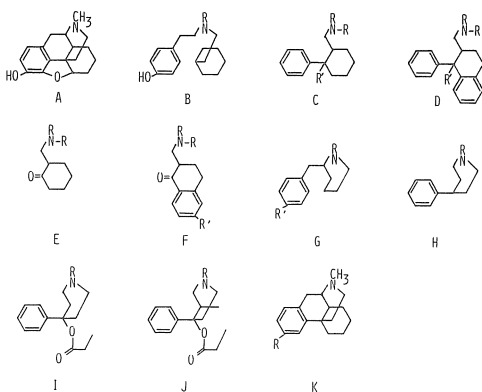


図1 Partial structures related to morphine

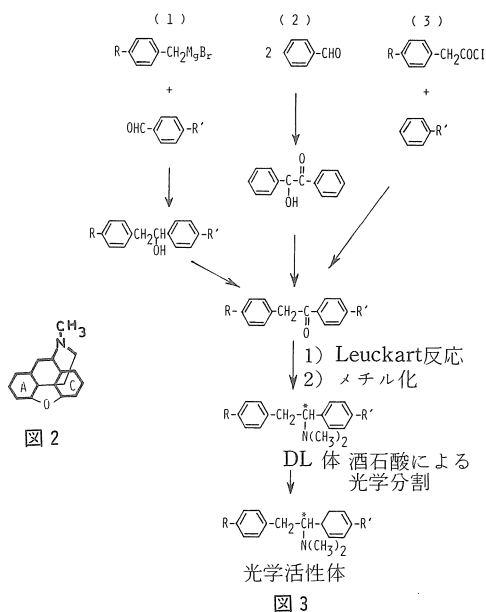


図2

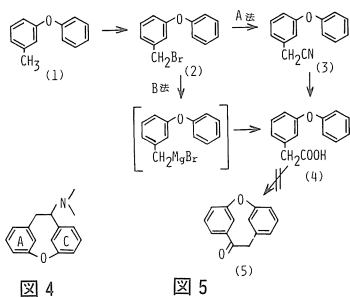
図3

べく、化学構造と鎮痛作用の関係について、一連の研究がなされてきた。例えば、図2に示すモルフィン骨格の太線で示したA核とC核、並びにその間を連絡するアルキルアミン部分だけを取り上げて、図3に示す如くデオキシベンゾイン誘導体に、Leuckart反応を適用してアミノ化を行い一連のアルキルジフェニルアミン誘導体に関する合成研究を行って来た。

本論

〔第一部〕

本研究に於いては、図2で示した太線部分のジフェニルアミンから更に進んで2個のベンゼン核AとCを連絡するエーテル結合をも残した。図4に示すジフェニルエー



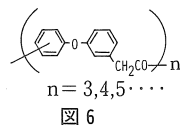
テル型化合物の合成を検討したが目的物の合成は不成功に終わった。その合成過程を図5に示す。即ちUllmann反応によりm-クレゾールとブロモベンゼンより50%収率で得られるm-フェノキントルエン(1)をWohl-Ziegler反応、NBSにより臭素化し、常法によりニトリル化後、エチレングリコール中で加水分解して得ればm-フェノキシフェニル酢酸(4)が40%収率で得られた。次いで最終段階の分子内閉環は各種環状ケトン合成の例¹⁾にならって(i)ポリリン酸(PPA)による分子内環化脱水反応、(ii)無水塩化アルミニウムを触媒としたFriedel-Crafts閉環を試みたが何れも不成功に終り目的化合物(5)を捕捉することができなかった。Ruzicka²⁾の大環状化合物の生成限界に関する研究に拠ると炭素数9~10~11に於て最も生成困難であり13を境として14~15と再び生成が容易となることが知られている。吾々の合成せんとした化合物(5)は九員環であり、その環化反応がかなり困難なものであることが予想されるが吾々の試みた環化条件及び反応生成物を表1に示す。

表1 m-フェノキシフェニル酢酸の分子内閉環

run	Compound(4)	Reaction conditions		Yield	Mp(°C)
		solvent/catalyst/temp/time			
1	1.14 g	PPA/100°/4h to 150°/1h	trace	98-106	
2	2.28 g	PPA/100°/4h to 160°/0.5h	resin	...	
3	6.84 g	C ₆ H ₆ /AlCl ₃ /5°/2h to 20°/2h	6.8 g	180-190	
4	2.28 g	Cs ₂ /AlCl ₃ /5°/2h to 20°/2h	0.8 g	180-195	

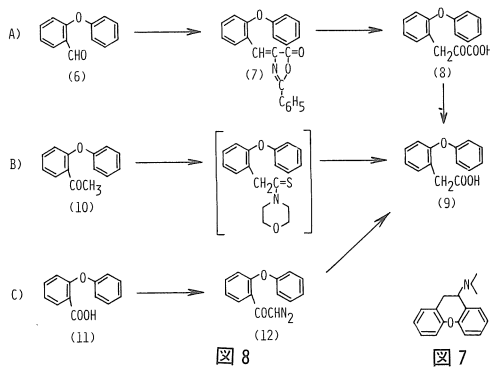
この結果得られた生成物はいずれも同一の赤外吸収スペクトルを示した。即ちカルボキシル基による吸収が消失し、カルボニル基によると思われる1670 cm⁻¹とエーテル結合によると考えられる1250 cm⁻¹の吸収帯が見られた。また元素分析値(実験項参照)も化合物(5)の計算値と比

較的よく一致した。しかしながらこの物質は、マスペクトルの測定が不可能であったし、ベンゼンやクロロホルム等の一般的な溶媒には非常に難溶性であり、DMF, DMSO, HMPT等の特殊な溶媒にのみ易溶であった。またその融点(軟化点)も同様ではなく、PPAを使つての苛酷な条件下では樹脂状生成物を呈するに過ぎない。これらのことを総合的に考えると、現段階ではこの生成物はおそらく化合物(5)ではなく、さらに高分子量の重合体図6であろうと考えられる。その詳細については目下検討中である。



〔第二部〕

前述の如く化合物(5)の合成には成功しなかったので、エーテル結合部分をA,C核を連絡するアルキルアミン部分に対してオルト位に移動した図7式化合物の合成を次のルート(図8)に従って検討した。



1. o-フェノキシフェニル酢酸(9)の合成

o-フェノキシフェニル酢酸(9)の合成法として、次の三方法が考察される^{5),6),7)}。ここでC)法はA),B)法に比べて多量の合成法としては不適當であり、また使われるジアゾメタンの毒性が問題となることから、合成法としては明らかに劣っていると考えられる。吾々はA),B)法によってo-フェノキシフェニル酢酸(9)の合成を試みその優劣を検討した。

A)法: アズラクトンを経由する方法⁵⁾

i) o-フェノキシベンズアルデヒドの合成

Manskeらはサリチルアルデヒドの銅塩とヨードベンゼンを還流することによってo-フェノキシベンズアルデヒ

ド(6)を得ている。しかしその収率は低い(22%)。また Loudon⁹⁾らは最初ら5-ニトロ-2-フェノキシベンズアルデヒドを合成し、最後に脱ニトロ代を行ってo-フェノキシフェニル酢酸(9)を合成している。

吾々は Manske らの方法の改良法として、サリチルデヒドのナトリウム塩とヨードベンゼンを DMSO 中で酸化第一銅を触媒に還流を行うことによって約 50%の収率で o-フェノキシベンズアルデヒド(6)を合成した。まず吾々は、Williams らの報告に従って塩化第一銅を触媒として行ったが、表 2 に示すように収率は低かった。

表 2 o-フェノキシベンズアルデヒドの合成

Ph-X	Solvent	Catalyst	Reaction conditions			Bp(°C) /torr)
			temp(°C)	time(h)	Yield(%)	
I	DMSO	Cu ₂ Cl ₂	180	20	19.2	145-150/5
B r	DMSO	Cu ₂ Cl ₂	180	20	15.2	130-133/3
I	DMSO	Cu ₂ o	180	15	30.3	130-132/3
I	DMSO	Cu ₂ o	180	45	55.5	130-138/3
I	DMSO	Cu ₂ o	180	65	32.0	130-135/3
B r	DMSO	Cu ₂ o	180	45	17.5	135-142/4

またこの報告ではヨードベンゼンを使った場合、遊離したヨウ化第一銅の低い触媒作用により、収率がいちじるしく低下したと報告しているが、ここではむしろヨウドベンゼンを使った方が、僅かではあるが高い収率を示した。しかし共に低収率であったので Bacon¹⁰⁾らによって報告された触媒酸化第一銅を使ってこの反応を試み、表 2 に示すように、比較的高収率で o-フェノキシベンズアミルデヒドを合成した。またこの反応時間は 40~50 時間の長時間を要した。なお吾々は Loudon らの方法にならって o-クロロベンズアルデヒドとナトリウムフェノキサイドから o-フェノキシベンズアルデヒドを合成せんとしたが、目的物は得られなかった。

ii) o-フェノキシベンズアルデヒドアズラクトン(7)の合成

i) で得られたアルデヒド、馬尿酸、無水酢酸ナトリウム、無水酢酸の混合物を 2~3 時間約 100°C で加熱すると、容易に相当するアズラクトンが得られる。なおこの反応温度を上げ過ぎると収率が低下するので、110°C 以上には上げてはならない。

iii) o-フェノキシフェニル酢酸(9)の合成

得られたアズラクトンをアルカリで加水分解することにより、相当する α -ケト酸(8)を合成した。反応終了はアンモニアの発生が止んだ時点であり、数時間を要した。この時同時に安息香酸も生成してくるが、二酸化イオウで α -ケト酸の付加体を作ることによって、安息香酸を分離できる。

この α -ケト酸(8)を過酸化水素で酸化分解して、o-フェノキシフェニル酢酸(9)を合成した。

B) 法 Willgerodt 反応による方法⁶⁾

i) o-フェノキシアセトフェノン(10)の合成

o-フェノキシアセトフェノン(10)は o-クロロアセトフェノンとカリウムフェノキサイドを銅触媒下で数時間加熱し合成した。収率は約 50%であった。また、Bacon らの報告に従って酸化第一銅を触媒として DMSO 中で反応を試みたが、意外にも目的物は得られなかった。

ii) o-フェノキシフェニル酢酸(9)

得られたフェノキシアセトフェノン(10)に Willgerodt 反応を行って o-フェノキシフェニル酢酸を合成した。Willgerodt 反応は、本来多硫化アンモニウムを使って封管中で高温で反応させるものであったが、Kindler らによりアミンとしてモルホリンを使うことにより、この反応をオープン装置で行うことを可能にした。幸いにも、吾々はこの o-フェノキシアセトフェノンを Kindler 法によって好収率(約 70%)で相当するフェノキシフェニル酢酸に変換した。

以上の様に吾々は、A), B) 両方法により o-フェノキシフェニル酢酸(9)を合成した。その合成上の収率の比較を表 3 に示した。

表 3 A 法と B 法による o-フェノキシフェニル酢酸の合成の収率の比較

Method	Step			Total yield(%)
	i	ii	iii	
A	56	60	84	75
B	50	70	-	35

表から明らかな様に、Willgerodt 反応が、若干すぐれていると考えられる。Ullmann 縮合の段階(i)ではむしろ A) 法が僅かに収率が上であるが、しかしながら後の反応が A) 法では 3 段階もあり、最終的にはサリチルアルデヒドから 21%の収率しか得られなかった。それに対して B) 法では o-クロロアセトフェノンから 35%の収率で得られ、反応操作も一度で済む。A) 法と B) 法での出発物質の入手の容易さを同じであるとした場合、収率及び反応操作の簡便さが共に Willgerodt 法が勝っているわけであり、o-フェノキシフェニル酢酸(9)の合成法としては、B) 法が有利であると考えられる。尚、ここに報告した A), B) 法共に従来の報告よりは収率的にすぐれたものであった。

2. 10,11-ジハイドロジベンズ[b,f]オキセピン-10(11H)-オンの合成^{3),5),8)}

o-フェノキシフェニル酢酸(9)の分子内環化反応によっ

て、10,11-ジハイドロジベンズ [b,f] オキセピン-10-オンを合成した。(図9)

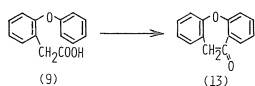


図9

この分子内環化には、(i)ポリリン酸による脱水環化反応と(ii)相当する酸クロリドに変えた後、無水塩化アルミニウム等を触媒として行う Friedel-Crafts 閉環が考えられる。著者は両方法を行いその結果を表4に示す。

表4 10, 11-ジハイドロジベンズ[b, f]オキセピン-10 [11H]-オンの合成

run	Catalyst	Solvent	Yield(%)	Mp(°C)
1	PPA	...	60	53.5-54.5
2	AlCl ₃	C ₆ H ₆	95	54-55
3	SnCl ₄	C ₆ H ₆	70	54-55

ポリリン酸による方法は、その操作が非常に簡便ではあるが、反応が高温で行なわれるために副生成物の割合も多く、蒸留操作又はカラム分離操作の必要があった。収率も Friedel-Crafts 法は低温での反応のため副生成物も少なく、収率もほぼ定量であった。また得られた粘稠物も放置により容易に固化し、精製なしでも次の反応に使うことができた。

尚、Manske らも Friedel-Crafts 法によって好収率でこのケトンを得たが、溶媒としてニトロベンゼンを使ったため溶媒の留去に手間がかかった。吾々はベンゼンを使うことによりその反応操作を非常に簡便なものとした。

3. 10-アミノ-10,11-ジハイドロジベンズ [b,f]

オキセピン(15)の合成

前記ジベンズオキセピノンのカルボニル基をアミノ基に変換する方法には、Leuckart 反応¹¹⁾による方法と、相当するオキシムを還元する方法がある。Loudon⁸⁾らは、オキシムに酸化白金の存在下で接触還元を行って相当するアミンを得ている。吾々は、使われる試薬の入手の容易さも考え合わせて、カルボニル基を直接アミノ基に変換する Leuckart 反応によって10-アミノ-10,11-ジハイドロジベンズ [b,f] オキセピン(15)を合成した。その反応機構は図10に示す。

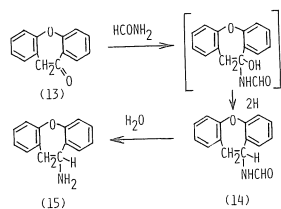


図10

最初中間体として、N-ホルシル誘導体¹¹⁾が得られ、それを加水分解することによって相当するアミンに変換する。吾々は、最初このジベンズオキセピノン(13)とギ酸アンモニウムを加熱することにより、相当するアミンを合成したが、還元段階の水素の供給を容易にするためギ酸を加えての反応を試みた。その結果を表5に示す。

表5 10, 11-ジハイドロジベンズ[b, f]オキセピン-10[11H]-オンとLeuckart試薬の反応

run	Reagents	Reaction conditions		Yield(%)	MP(°C)
		temp(°C)	time(h)		
1	HCOONH ₃	180	7	61	226-7
2	HCOONH ₄ +HCOOH	180	15	35	226-7
3	HCONH ₂ +HCOOH	180	15	50	226-7

この結果から、期待に反してギ酸の添加が収率向上に貢献しないばかりか、ここではむしろ収率の低下が認められた。またここで得られた塩酸塩の融点が文献値と可成りかけはなれているが、赤外吸収スペクトルにより一級アミノの吸収を確認した(実験項参照)。

4. 10-(N,N-ジメチルアミノ)-10,11-

ジハイドロジベンズ [b,f] オキセピン(16)の合成

このN,N-ジメチルアミノの合成は、相当するアミンをホルムアルデヒドとギ酸と共に還元することにより合成した。これは、Leuckart 反応の変形であり、Eschweiler-Clarke 法^{11),12)}として知られている。その反応機構は、図11で示すものと考えられる。

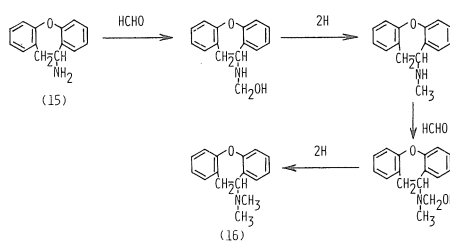


図11

ここで還元段階に伴う水素の供給は、主にギ酸によっており、生成するメチル基1当量に対しホルムアルデヒド1当量、ギ酸は2~4当量必要であった。吾々は、上記 Eschweiler-Clarke 法によって64%の収率で相当するN,N-ジメチルアミン(16)を合成した。この得られたアミンは、赤外吸収スペクトルにより、N-Hの吸収が消えており、R-N(CH₃)₂の特性吸収である2780~2860 cm⁻¹に3本吸収があることから確認された。

実験の部

沸点, 融点は未補正

1. m-フェノキシトルエン(1)¹⁾

1 l の丸底フラスコに m-クレゾール 270 ml (2.6 mol), ブロモベンゼン 210 ml (2.0 mol), 水酸化カリウム 112 g (2.0 mol) と銅粉末 4 g を加え, 空気冷却管を取付けて油浴中でゆっくり 150°C に加熱した。1 時間後油浴の温度を 180°C に上げて更に 4 時間加熱を続けた。室温まで冷却後一度濾過して銅粉末を除き, ベンゼンに濾液を溶解し, 25% 水酸化ナトリウム水溶液 200 ml で 2 回洗浄し未反応の m-クレゾールを分離した。希塩酸で中和後, 水洗をくり返し完全に中性とした。無水硫酸ナトリウムで乾燥後, 溶媒を留去し, 減圧下で m-フェノキシトルエン(1) を蒸留した。収量 187 g (50.8%), bp 148~9°C/20 torr, 無色透明の液体, IR (液膜法); 2035, 1220 cm⁻¹。

2. m-フェノキシベンジルプロミド(2)

1 l の丸底フラスコに, m-フェノキシトルエン(1) 73.2 g (0.4 mol), 乾燥四塩化炭素 360 ml, N-プロモコハク酸イミド 71.2 g (0.4 mol) と過酸化ベンゾイル 0.8 g を加え, 塩化カルシウム管の付いた冷却管を取り付けて, 油浴中で 110°C に加熱還流を行った。N-プロモコハク酸イミドが反応してコハク酸イミドとなり完全に浮き上がった時点で反応を終了した。この間約 24 時間を要した。コハク酸イミドを濾別後, 水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後, 減圧で m-フェノキシベンジルプロミド(2) を蒸留した。収量 82.80 (78.7%), bp 180~210°C/24 torr, 淡黄色透明の液体, Beilstein test 陽性。

3. m-フェノキシフェニル酢酸(4)―A 法

100 ml の三口フラスコにかきまぜ機と冷却管を取付け, m-フェノキシベンジルプロミド(2) 10.52 g (0.04 mol) をエタノール 40 ml に溶かし入れ, 室温で攪拌しながら水 6 ml に溶かしたシアン化カリウム 4 g (0.06 mol) を除々に加えた。加えた後さらに攪拌還流を 15 時間続けた。還流後, 室温まで冷却し, 水 200 ml 中に注ぎ込みベンゼンで 3 回抽出後, 水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し, 淡茶色の粘稠な液体を得た。収量 8.3 g。得られたニトリル体(3)は, 精製せず次の加水分解を行った。

i) アルカリ加水分解

100 ml の丸底フラスコに冷却管を取付け, ニトリル体(3) 8.3 g とエチレングリコール 30 ml と, 水 6 ml に水酸

化カリウム 2 g (0.2 mol) を溶かして入れ, 還流をアンモニアの発生がなくなるまで続けた。約 24 時間を要した。室温まで冷却後濃塩酸 30 ml を加えた水 200 ml 水溶液中にゆっくり注ぎ込み, 一夜放置後沈澱物を濾集し, 水で洗浄後乾燥した。リグロイン―四塩化炭素から再結晶を行った。収量 4.6 g (50.4%) mp 86~88°C (文献値²⁾ 84~86°C), 無色板状結晶, IR (KBV); 2500~3300, 1695 cm⁻¹。

ii) 酸加水分解

100 ml の丸底フラスコに冷却管を取付け, ニトリル体(3) 4.2 g と濃塩酸 20 ml を入れ, 85°C で 30 時間保った後更に水 20 ml を加えて 4 時間還流を行った。冷却後固化した沈澱物を濾集し水で洗浄後乾燥した。リグロイン―四塩化炭素から再結晶を行った。収量 2.2 g (48.2%) mp 86~88°C。

4. m-フェノキシフェニル酢酸(4)―B 法

500 ml の三口フラスコにかきまぜ機, 塩化カルシウム管を付けた冷却管, 滴下ロートを取付け, 乾燥素ガスで装置内を置換した後, リボン状マグネシウム 6 g (0.25 mol) を小さく切って入れ, 十分に乾燥したエーテル 150 ml に溶かした o-フェノキシベンジルプロミド(2) を徐々に滴下した。最初はマグネシウムの表面を覆うくらいまで滴下して反応の進行を見る。反応が起らない場合は, 手で暖めて反応を開始させる。それでも反応が起らない時には, ヨウ素や臭化エチルを加えるなどの活性化を試みる。反応が始まったら水で冷却しながらエーテルがあまり激しく沸騰しない程度に滴下を続ける。約 1 時間を要した。滴下が終了したら氷浴を除き, 40°C に加熱し 2 時間攪拌を続けた。滴下ロートを気体導入管に取替え, 氷浴で冷却しながら, 乾燥二酸化炭素を吹き込み, 約 3 時間吹き込み続けた後, 塩化アンモニウム 20 g を水 100 ml に溶かして加え, 一夜放置した。マグネシウムを濾別し, エーテル層をアンモニア水溶液で数回抽出した後, アンモニア水抽出液を塩酸で酸性化すると油状物質が分離し, 放置すれば固化するからこれを濾集し, 水洗後乾燥した。リグロイン―四塩化炭素から再結晶を行なった。収量 13.8 g (35.4%), mp 88~90°C。

A 法による合成品との混融試験で融点降下は起らなかった。

5. m-フェノキシフェニル酢酸(4)の Friedel-Crafts 閉環

100 ml の三口フラスコにかきまぜ機と塩化カルシウム管を付けた冷却管を取付け, 五塩化リン 8 g (0.038 mol) と無水ベンゼン 10 ml を入れ, 室温で攪拌しながら

無水ベンゼン 20 ml に溶かした m-フェノキシフェニル酢酸 6.8 g (0.03 mol) を滴下した。すぐに激しい反応が起るが、反応を完結するために 5 分間穏やかに加熱した。その後揮発性物質を取除くため 80°C で減圧下で留去し、残った酸クロリドに 30 ml の無水ベンゼンを加えて氷冷し、無水塩化アルミニウム粉末を氷冷下で数回に分けて加え、その後更に 2 時間氷冷下で攪拌を続けた。室温にして更に 2.5 時間攪拌を行った後、塩酸を加えた氷水中に注ぎ込む。ベンゼンで抽出を 3 回し不溶物質は濾集した。ベンゼン層は水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し微量の樹脂状物質が得られた。また不溶物質は水洗し、乾燥後 DMF から再結晶を行った。不溶物質の粗収量は 6.8 g であった。mp 180~190°C, 白色粉末物質, IR (KBr); 1670, 1250 cm⁻¹。不溶物の元素分析結果測定値: C, 78.25, H, 4.66

C₁₄H₁₀O₂ の計算値: C, 79.98, H, 4.79

6. o-フェノキシベンズアルデヒド(6)¹⁰⁾

300 ml の三ッロフラスコにかきまぜ機と塩化カルシウム管を付けた冷却管を取付けた冷却管を取付け、装置内を乾燥窒素で置換し、ナトリウムメトキサイド 10.8 g (0.2 mol) と無水メタノール 50 ml を入れ、無水メタノール 30 ml に溶かしたサリチルアルデヒド 21 ml (0.2 mol) を滴下してナトリウム塩を調製した。減圧でメタノールを留去し、乾燥 DMSO 100 ml とヨードベンゼン 60 g (0.3 mol)、酸化第一銅 14.3 g (0.1 mol) を加え油浴上 180°C で窒素気流下で 45 時間還流を続けた。室温まで冷却し 500 ml の水中に注ぎ込みベンゼンで 3 回抽出を行なった。必要ならば不溶物を濾別する。ベンゼン層は未反応のサリチルアルデヒドを取除くために 25% 水酸化ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、減圧下で o-フェノキシベンズアルデヒドを蒸留した。収量 18 g (45.5%) bp 130~135°/3 torr (文献値¹⁰⁾150~180°/2 torr)、淡黄色粘稠な液体, IR (KBr); 1690, 1240 cm⁻¹。また前留分を再蒸留し、4 g (10%) を得た。

7. o-フェノキシベンズアルデヒドアズラクトン(7)

200 ml の丸底フラスコに塩化カルシウム管を取付け、o-フェノキシベンズアルデヒド(6) 22 g (0.11 mol)、馬尿酸 22 g (0.12 mol)、無水酢酸ナトリウム 10 g (0.12 mol)、無水酢酸 70 ml を入れ、3 時間 100°C で加熱した。黄色の沈澱物を濾集しエーテルで洗浄後、数回水洗した。収量 22.5 g (60%), mp 186~188°C (文献値 186°C)、黄色針状結晶。

8. o-フェノキシフェニル酢酸(9)―A) 法

200 ml の丸底フラスコに冷却管を取付け、アズラクトン(7) 22.5 g (0.07 mol)、水酸化カリウム 39 g (0.7 mol)、水 135 ml を入れて穏やかに還流を行った。アンモニアの発生がほとんど止んだ時点で反応を終了した。約 5 時間を要した。冷却後水 350 ml で希釈した。二酸化イオウを通しその溶液に飽和し、酸性を確認した上で、亜硫酸付加性生成物を完全に溶解するためにわずかに加熱した。安息香酸を濾別し濾液を塩酸酸性として二酸化イオウを追い出すため減圧で加熱すれば油状のケト酸(8)が遊離し、これは安易に固化した。濾集し水洗後乾燥した。収量 14.49 g (84%), mp 140~144.5°C (ベンゼンから再結晶)、(文献値 146~150°C)。

この粗ケト酸(8) 14.4 g (0.056 mol) は、600 ml の 5% 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、1 l のビーカーに移し、氷で冷却し 0°C とし、3% 過酸化水素水 70 ml をこの温度を維持しながら滴下した。滴下終了後室温で 24 時間放置し、一度濾過し濾液を塩酸酸性にすれば o-フェノキシフェニル酢酸(9)が遊離した。濾集し水洗後乾燥した。収量 9.6 g (75%), mp 91~91.5°; (ベンゼン-石油エーテルから再結晶した)、(文献値 91°C)、無色角状結晶, IR (KBr); 2500~3200, 1700, 1235 cm⁻¹。

9. o-フェノキシフェニル酢酸(9)―B) 法

100 ml の三ッロフラスコに冷却管を取付け o-フェノキシアセトフェノン(10) 4.24 g (0.02 mol)、イオウ 0.96 g (0.03 mol) とモルホリン 2.61 g (0.03 mol) を入れ加熱した。最初穏やかに加熱し、1 時間後 160~170°C に昇温し 15 時間加熱攪拌を続けた。反応混合物を冷却し、四塩化炭素で 3 回抽出し、希アルカリ、希塩酸、水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し残ったチオモルホリドを 100 ml の丸底フラスコに移し、これに水酢酸 32 ml、濃硫酸 6.6 ml、水 12 ml を加えた後 5 時間還流した。冷却後ベンゼンで 3 回抽出し、25% 水酸化ナトリウム水溶液で 3 回逆抽出し、アルカリ水溶液を塩酸酸性とし油状物質を得た。これは容易に固化した。濾集後水洗し乾燥した。収量 3.2 g (70.2%), 石油エーテル-ベンゼンより再結晶した。mp 88~90.5° (文献値 91°)、無色柱状結晶, IR (KBr); 2500~3200, 1700, 1235 cm⁻¹。

A 法での合成品との融試験で融点降下は認められなかった。

10. o-フェノキシアセトフェノン(10)

100 ml のナス型フラスコにフェノール 12.4 g (0.132 mol)、メタノール 20 ml と水酸化カリウム 7.28 g (0.13

mol)を85%メタノール20 mlに溶かした溶液を入れフェノキサイドを調製した。溶媒を留去し、微量の水分を3 torr 減圧下で24時間60°Cで加熱し除いた。これを100 mlの三口フラスコに移し、塩化カルシウム管を付けた冷却管を取付け、o-クロロアセトフェノン15.4 g(0.1 mol)と銅粉0.6 gを加えて150~160°Cに加熱した。7時間加熱した後冷却し、ベンゼンで3回抽出し、ベンゼン抽出液を25%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し未反応フェノールを分離後、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後減圧下でo-フェノキシアセトフェノン(10)を蒸留した。収量10.7 g (50.3%), bp 170~175°/10 torr, 淡緑色透明液体, IR ;(液膜法) 1690, 1240 cm⁻¹。

11. 10,11-ジヒドロジベンズ [b,f] オキセピン-10 [11 H] -オオン(13)

100 mlの三口フラスコにかきまぜ機と塩化カリウム管を付けた冷却管を取付け、五塩化リン5.2 g(0.025 mol)と無水ベンゼン10 mlを入れ、室温で攪拌しながら無水ベンゼン20 mlに溶かしたo-フェノキシアセトフェノン(9)4.56 g (0.02 mol)を滴下した。滴下後5分間加温して反応を完結し、その後減圧下で80°Cで溶媒及び揮発成分を留去した。残った酸クロリドに無水ベンゼン30 mlを加え氷冷後、無水塩化アルミニウム粉末を氷冷攪拌下で数回に分けて加え、更に2時間氷冷下で攪拌し室温で3時間攪拌した。反応後塩酸を加えた。水水中に注ぎ込み、エーテルで3回抽出し、未反応カルボン酸(9)を分離するために25%水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し粗ケトン(13)を得た。収量4.0 g (95%), 石油エーテルから再結晶した。mp 54~55° (文献値56°), 無色板状結晶, IR (KBr) ; 1685, 1235 cm⁻¹, オキシム : mp 132~136° (文献値135°)。

12. 10-アミノ-10, 11-ジヒドロジベンズ [b,f] オキセピン(15)

25 mlの丸底フラスコに冷却管を取付け、ケトン(13)0.7 g (0.0033 mol)とギ酸アンモニウム1.26 g (0.02 mol)を入れ、180°Cで7時間加熱した。冷却後ベンゼンで3回抽出し、水洗後溶媒を留去し残ったN-ホルミル体(14)に濃塩酸1 mlと水1 mlを加えて1.5時間還流した。相当するアミンが塩酸塩として得た。濾集し、エーテル、アセトンの順で洗浄した。収量0.5 g(61%), mp 226~227° (dec) (文献値265°(dec)), 無色粉末, IR (KBr); 2700~3200, 1240 cm⁻¹。

塩酸塩は水酸化ナトリウム水溶液で処理し容易に遊離アミンとした。淡茶色粘稠な液体, IR (液膜法) 3350, 3285, 1240 cm⁻¹。

13. 15-(N,N-ジメチルアミノ)-10, 11- ジヒドロジベンズ [b,f] オキセピン(16)

25 mlの丸底フラスコに冷却管を取付け、アミン(15)0.4 g(0.02 mol), ギ酸0.5 mlと35%ホルムアルデヒド水溶液0.4 mlを加え4時間還流した。冷却後濃塩酸1 mlを加え、減圧下でホルムアルデヒドとギ酸を留去した。水を加えてジメチルアミン塩酸塩を溶解後、濾液に1 M水酸化ナトリウム水溶液を加えてアミンを遊離し、エーテルで抽出後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去しジメチルアミン(16)を得た。収量0.3 g (64%), 淡茶色液体, IR (液膜法) ; 780, 2820, 2860 cm⁻¹。

相当する塩酸塩はエーテル溶液に塩化水素ガスを吹き込み、塩酸塩とし濾集後アセトンで洗浄し mp 193~194°無色粉末物質を得た。IR (KBr) 2800~2550 cm⁻¹。

文献

- 1) N.B.Dean *et al*, *J.Chem. Soc.*, **1954**, 4638.
- 2) *Chem. Absts.*, **75**, 48707m(1971).
- 3) William.S.Johnson, *Org.Reactins*, **2**, 114(1944). A. L.Green *et al*, *J.Chem.Soc.*, **1954**, 4306.
- 4) Ruzicka, *Helv.*, **9**, 449(1926).
- 5) Richard H.F.Manske *et al*, *J.Am.Chem.Soc.*, **72**, 4794(1950).
- 6) Marvin Carmack, *Org.Reactions*, **3**, 83 (1946).
- 7) L.F.Fieser and G.W.Kilmer, *J.Am.Chem.Soc.*, **62**, 1354(1940).
W.E.Bachmann and W.S.Struve, *Org. Reactions*, **1**, 38(1942).
- 8) J.D.Loudon, and L.A.Summers, *J.Chem.Soc.*, **1957**, 3809.
- 9) A.L.Williams *et al*, *J.Org.Chem.*, **32**, 2501(1967).
- 10) R.G.R. Bacon *et al*, *J.Chem.Soc.*, **1965**, 4953.
- 11) M.L.Moore, *Org. Reactions*, **5**, 31 (1949).
Ingersoll *et al*, *J.Am.Chem.Soc.*, **58**, 1808 (1936).
- 12) H.T.Clarke *et al*, *ibid.*, **55**, 4571 (1933).
- 13) P.H.Gore and G.K.Hughes, *J.Chem.Soc.*, **1959**, 1615.

(受理 昭和55年1月16日)