

イミダゾール誘導体のマンニッヒ反応

吉田紀子*, 榊井雅一郎, 山内昌茂**

2 - イソプロピル - 4 (5) - ノルマルプロピルイミダゾール(a)を封管中, ホルマリンジメチルアミンと作用させて低収率ながら, マンニッヒ成績体, 2 - イソプロピル - 4 (5) - ノルマルプロピル - 5 (4) - ジメチルアミノメチルイミダゾール(a)を得た。2, 4 (5) - ジイソプロピルイミダゾール(Ib)を同様に処理すると, 期待した 2, 4 (5) - ジイソプロピル - 5 (4) ジメチルアミノメチルイミダゾール(b)は得られず, ジヒドロピラジン誘導体(b)を与えた。この b は, b2 分子とホルムアルデヒド 2 分子との間のマンニッヒ成績体であり, b 2 分子をホルマリンとのみ封管中処理すると, 予期されるように高収率で得ることができた。

また, あらかじめイミダゾール環を N - ベンジル化, N - シアノエチル化, N - アルキル化しておくと, ホルミル化は C₅ 位におこる。

これらイミダゾール誘導体と種々の文献既知のイミダゾール誘導体の NMR について若干検討した。即ち, イミダゾール環にアルキル置換が増せば環プロトンは高磁場シフトする。2, 4 (5) - ジアルキルイミダゾール及び 1, 2, 4 - トリアルキルイミダゾールの 4 (5) 位及び 5 位のプロトンは 5 (4) 位及び 4 位のアルキル基とアリールカップリングしている。

1. 緒 言

関税率表第 29.35 号「複素環式化合物及びヌクレイン酸」に分類されるこのタイプの芳香族化合物も最近では, 合成法や構造決定手段の発展に伴って体系的研究が芽生え, 新しい興味, 関心をひくようになった¹⁾。

イミダゾール環については, ヒスチジンのようなアミノ酸, AICA のような核酸前駆物質の基本骨格をなしており, 生理的にも興味深い骨格である。輸入品においては, 現在のところめっき添加剤, 界面活性剤²⁾にその例がみられる程度であるが, これはイミダゾール環そのものの合成が容易でないことにも起因している。したがって NMR データー^{3)~6)}についても, もともと合成されたイミダゾール誘導体の数が少ないことなどから系統的な研究はなされていない。

今回, マンニッヒ反応⁷⁾成績体を合成, 単離し, NMP により構造決定を行なうに際し, イミダゾール誘導体の NMR スペクトルデータの検討も行ない, 一般則を見

出したので合わせてここに報告する。日進月歩する有機化学品の分析において 現在及び将来何らかの知見を得るのに役立つことを期待する。

2. 理論及び結果

例えば, 2 位に置換基の入ったイミダゾールのマンニッヒ反応では, 1 位, 4(5)位にそれぞれモノ置換された成績体や, 4, 5 位にジ置換されたもの, さらにトリ置換体といった雑多な混合物を与えることからして, 置換されていない全ての位置に反応が起こる可能性がある⁷⁾。

また, イミダゾール誘導体のホルマリンとの反応では, 1 位に置換基のない場合は 4(5)位に⁸⁾, 1 位に置換基のあるものでは 2 位⁹⁾にホルミル化されることが, ヒスチジン, ヒスタミン関連化合物合成の一段階として報告されている。

我々は Fig.1 に示すような方法で 2, 4(5) - ジアルキルイミダゾールに対してマンニッヒ反応, ホルミル化を行なった。

ものであり, 本稿をまとめるに当たりご便宜を計られた北川統計分析官に感謝する。

* 神戸税関分析室 神戸市生田区加納町 6 丁目

** 大阪大学薬学部 豊中市刀根山 1 丁目

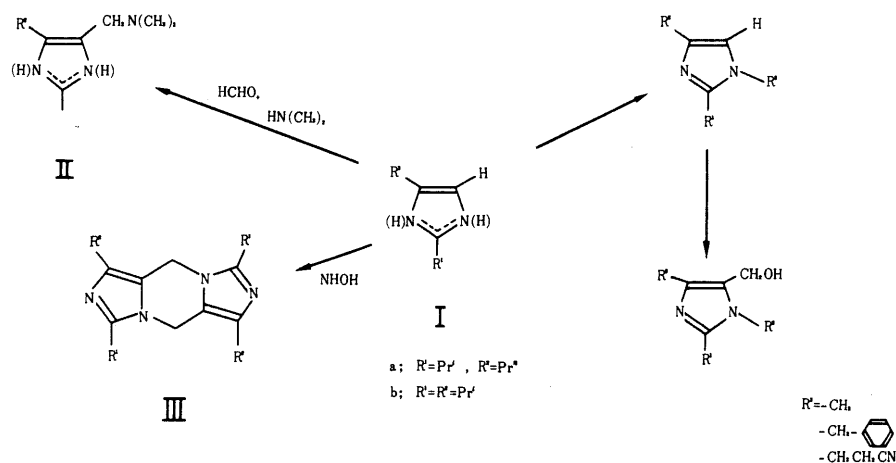


Fig.1 The Mannich reaction and hydroxymethylation of 2,4(5) - dialkylimidazoles

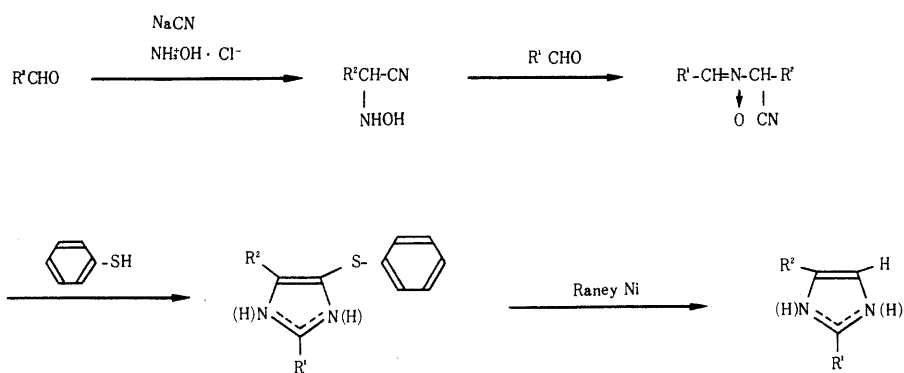


Fig.2 Synthesis of 2,4(5) - dialkylimidazoles

原料の2,4(5)-ジアルキylimダゾールはFig.2に示すように、先に我々が合成開発した方法によった。すなわち、-シアノヒドロキシリアミンにアルデヒドを作用させて生成したニトロンを、触媒量のピペリジン存在下でチオフェノールと処理すると閉環成績体であるイミダゾール誘導体を得る。このものをラネーニッケルで脱硫することにより、2,4(5)-ジ置換イミダゾールを得る。

ここで反応部位は、側鎖に反応が起こらないものとすると、1位と5(4)位の2カ所しかないので反応成績体の単離は比較的簡単ではないかと考えた。

まず、ホルミル化については、2,4-ジアルキylimダゾールに封管中ホルマリンを作用させたが目的とするホルミル体は得られず、別の成績体を得た。そこであらかじめNを置換しておくでホルミル化が容易になると考え、N-ベンジル化、N-シアノエチル化をしてホルミル化を行なった。


2・1 N-ベンジル化及びホルミル化

ベンジルクロリドと炭酸カリで処理することにより容易にN-ベンジル体を得られる。このN-ベンジル体はラネーニッケルで処理することにより容易にもとの2,

4 (5) - ジ置換イミダゾールに戻ることで保護基としての使用が可能である。このようにして得られた N - ベンジル体を Table 1 に示す。


この N - ベンジル体をホルマリンと反応させることにより容易にホルミル体とすることができた。このようにして得られた N - ベンジルホルミル体は Table 2 のとおり

Table 1 1-Benzyl-2,4-dialkylimidasoles

R ¹	R ²	yield (%)	mp °C	δ (ppm), (in CCl ₄), J (Hz) in parentheses		Found (%)			Calculated (%)		
				H ₅	1-CH ₂ - 	C	H	N	C	H	N
Me	Pr ^t	44	116.5-117.0	6.31 (d, 1, 2)	4.86	54.22	4.75	15.66	54.17	4.77	15.80
Pr ⁿ	Me	17	121.5-122.5*	6.38 (broad s)	4.92	54.36	4.84	15.66	54.17	4.77	15.80
Pr ⁿ	Pr ^t	52		6.36 (d, 1, 2)	4.96						
Pr ^t	Me	41		6.34 (d, 1, 2)	4.95						
Pr ^t	Et	63		6.31 (t, 1, 2)	4.91						
Pr ^t	Pr ⁿ	40	108.5-109.5*	6.35 (broad s)	4.96	55.85	5.35	14.70	56.04	5.35	14.86
Pr ^t	Pr ^t	67	47-49	6.31 (d, 1, 2)	4.93	79.09	8.89	11.34	79.29	9.15	11.56

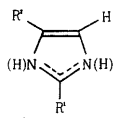
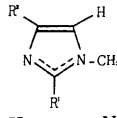
* Picrate

Table 2 1-Benzyl-2,4-dialkyl-5-hydroxymethylimidasoles

R ¹	R ²	yield (%)	mp (°C)	δ (ppm) (in CDCl ₃)		Found (%)			Calculated (%)		
				5-CH ₂ OH	1-CH ₂ - 	C	H	N	C	H	N
Me	Pr ^t	25	183-186	4.49	5.18	73.61	8.33	11.40	73.73	8.25	11.49
Pr ⁿ	Me	18		4.40	5.19						
Pr ⁿ	Pr ^t	33	105.5-106.5	4.48	5.19	74.92	8.97	10.20	74.96	8.88	10.29
Pr ^t	Me	32		4.47	5.23						
Pr ^t	Et	50		4.43	5.22	64.97	7.96	9.71	64.99	7.96	9.71 *
Pr ^t	Pr ⁿ			4.42	5.25						
Pr ^t	Pr ^t	47	131.5-132.5	4.45	5.20	75.00	9.04	10.27	74.96	8.88	10.29

* Hydrochloride

Table 3 Chemical shifts (ppm) of 2,4(5)-dialkylimidasoles and 1-methyl-2,4-dialkylimidasoles (inCCl₄)

R ¹	R ²				
		C _{4(s)} -H	C ₅ -H	N-CH ₃	
Me	Et	6.47 (t)	6.26 (t)	3.37	
Me	Pr ^t	6.45 (d)	6.30 (d)	3.44	
Me	Et		6.29 (t)	3.46	
Et	Pr ⁿ	6.49 (t)			
Pr ⁿ	Me	6.48 (q)			
Pr ⁿ	Et	6.49 (t)			
Pr ⁿ	Pr ⁿ	6.49 (t)	6.30 (t)	3.45	
Pr ^t	Me	6.49 (q)	6.26 (q)	3.47	
Pr ^t	Et	6.50 (t)	6.27 (t)	3.48	
Pr ^t	Pr ⁿ	6.48 (t)	6.27 (t)	3.47	
Pr ^t	Pr ^t	6.50 (d)	6.26 (d)	3.47	

である。N - ベンジル体では NMR において 5 位の環プロトンは 4 位のアルキル基と long range の coupling をする。これは原料の 2,4 (5) - ジ置換イミダゾールでもみられる³⁾。これらの化学シフトは Table 3 に示した。ホルミル体ではベンジル体での 5 位の環プロトンのピークの代りに 4.4 ~ 4.5ppm にメチレンプロトンのピークが現れる。

2・2 N - シアノエチル化及びホルミル化

シアノエチル化はエタノール中アクリロニトリルを作用させることにより容易に進行するが、ホルミル化はあまり収率がよくない。ホルミル体のメチレンプロトンのシグナルは前のベンジルホルミル体と大体同じ位置にシグナルを示す。これらの化学シフトは Table 4, Table 5 に示した。

Table 4 1-Cyanoethyl-2,4-dialkylimidasoles

R ¹	R ²	yield(%)	bp (°C/mmHg)	δ (ppm), (in CDCl ₃), J (Hz) in parentheses		H ₅	1-CH ₂	C	Picrate						mp(°C)
									Found (%)			Calculated (%)			
H	N	C	H	N											
Et	Et	59.6	104-105/0.033	6.64	(t, 1.13)	4.10	47.38	4.58	20.59	47.29	4.47	20.68	126		
Pr ⁱ	Et	73.9	134/0.28	6.53	(t, 1.05)	4.10	48.29	4.77	19.68	48.57	4.80	19.99	141		
Pr ⁱ	Pr ⁿ	93.2	118/0.20	6.54	(t, 1.05)	4.09	50.19	5.03	19.09	49.77	5.10	19.35	104		
Pr ⁱ	Pr ⁱ	88.4	163.5/0.35	6.53	(d, 1.05)	4.10	49.94	5.12	19.25	49.77	5.10	19.35	175		

Table 5 1-Cyanoethyl-2,4-dialkyl-5-hydroxymethylimidazoles

R ¹	R ²	yield (%)	mp (°C)	δ (ppm), (in CDCl ₃)		Found (%)			Calculated (%)		
				1-CH ₂ CH ₂ CN	5-CH ₂ OH	C	H	N	C	H	N
Pr ⁱ	Pr ⁿ	24.2	149.5 -150.0	4.23	4.56	65.94	8.98	17.35	66.35	9.00	17.86
Pr ⁱ	Pr ⁱ	36.3	164.0-164.5	4.23	4.60	66.17	9.06	17.80	66.35	9.00	17.86

2・3 マンニッヒ反応

2-イソプロピル-4(5)-メチルイミダゾールにマンニッヒ反応を行なうと低収率ながら昇華によりマンニッヒ成績体が得られる。この構造はNMRで原料の5位のプロトンのシグナルが消失した代りにジメチルアミノメチル基がみられることから確実である。他の色々な2, 4(5)-ジ置換イミダゾールに同様な処理をしてみたが痕跡程度のマンニッヒ成績体が得られたのみであった。2, 4(5)-ジイソプロピルイミダゾールの場合にはこのようなマンニッヒ成績体は得られず他の成績体が得られた。このものはMassでm/e328にM⁺ピークを示すこと、NMRにおいてもイソプロピル基の他は4.96ppmに単一線(dihydropyrazine ringのメチレンプロトンに帰属することができる。)を示すことから、イミダゾール2分子とホルムアルデヒド2分子が縮合閉環したものの(b)である。そこでジメチルアミンを加えずホルマリンとのみで反応させるとジイソプロピルイミダゾールの場合のみ80%の収率でこのものを得ることができたが、他のイミダゾール誘導体では痕跡程度のこの縮合閉環物を得るに止った。どうしてジイソプロピルイミダゾールの場合にのみ収率よく閉環成績体が得られるのか不思議なことである。

2・4イミダゾール誘導体のNMRスペクトル
我々が合成したイミダゾール誘導体のNMRスペクトルデータについては上に記したが、ここで文献記載の値⁵⁾を若干掲げてみるとTable6のようになる。

これらの値を比較検討すると次のような興味ある結果

Table 6 Chemical shifts of imidazole derivatives(ppm)*

Compound	2-H	4-H	5-H	1-CH ₃
Imidazole	7.64	7.01	7.01	---
1-Methylimidazole	7.47	7.08	6.88	3.70
2-Methylimidazole	---	6.96	6.96	---
4-Methylimidazole	7.47	---	6.81	---
1,2-Dimethylimidazole	---	6.79	6.73	3.52
1,4-Dimethylimidazole	7.20	---	6.53	3.49
1,5-Dimethylimidazole	7.27	6.68	---	3.42
2-Bromo-1-methylimidazole	---	7.04	7.04	3.64
5-Bromo-1-methylimidazole	7.59	7.07	---	3.63

*Solvents not specified.

が得られた。

(1)イミダゾール環にアルキル置換が増せば、環プロトンは高磁場にシフトする。

(2)2, 4(5)-ジアルキルイミダゾール及び1, 2, 4-トリアルキルイミダゾールの4(5)位及び5位のプロトンは5(4)位及び4位のアルキル基とアリアルカップリングしている。

(3)N-シアノエチル基のN-CH₂CH₂CNは4.10付近にシグナルを示し、N-CH₂CH₂CNは2.67付近にシグナルを示す。

(4)さらに5位をヒドロキシメチル化したものの
 CH_2CH は4.6付近にシグナルを示すが、そのときN-CH₂-CH₂CNは4.20付近即ち0.1ppm程度低磁場にシフトする。

(5)5位の $\text{>CH}_2\text{NMe}_2$ は 3.2 付近にシグナルを示す。

3. 実験

3・1 原料イミダゾールの合成

3・1・1 -シアノヒドロキシルアミンの合成¹³⁾

ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.03 モルを水適量に溶解し氷冷しながら対応するアルデヒド ($\text{R}^2 - \text{CHO}$) 1 モルを加え、さらにシアン化ナトリウム 1.03 モルを加える。青酸ガスの発生が止んだら常温で攪拌放置する(2~3 昼夜)。結晶が大量に析出したらヌッチェにより吸引ろ過、乾燥する。エーテル-石油エーテル混液より再結晶するか、エーテル溶液をカラム(活性炭)中に通し精製する。

α -Cyanohydroxylamine	yield (%)	mp (°C)
$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{NHOH} \end{array}$	42	96-97
$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Et} - \text{CH} - \text{NHOH} \end{array}$	52	86-87
$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Pr}^n - \text{CH} - \text{NHOH} \end{array}$	75	103-104
$\begin{array}{c} \text{CN} \\ \\ \text{Pr}^i - \text{CH} - \text{NHOH} \end{array}$	80	93-94

3・1・2 ニトロソ〔N-(1-Cyanoalkyl)

alkylideneamine N-oxide〕の合成¹⁰⁾

-シアノヒドロキシルアミンに当量以上の、精製したアルデヒド ($\text{R}^1 - \text{CHO}$) を加え、完全に溶解する(溶け難いときはヒドロキシルアミンの融点以下で加熱、若しくはエーテルを加える。)。直ちに結晶が析出するときはエーテル等を減圧留去した後、吸引乾燥を行なう。少量のエーテルで洗いデシケーター中で脱水する。結晶化しないときはエーテル及び過剰のアルデヒド等を減圧留去し、そのまま次の反応にかける。

R^1	R^2	yield (%)	mp (°C)
Et	Pr^n	37	46-48
Pr^n	Pr^n	37	41.5-42
Pr^n	Pr^n	56	62-65
Et	Pr^i	45	53-56
Pr^n	Pr^i	38	35-36
Pr^i	Pr^i	65	93-94

3・1・3 2,4(5)-ジアルキル-5-フェニル-チオイミダゾールの合成¹¹⁾

ニトロソに当量以上のチオフェノールと触媒量のピペリジンを加え、せんをして放置、2~4 日で結晶析出、ヌッチェにより吸引ろ過、少量の n-ヘキサンで洗う。酢酸エチル若しくは水-エタノール混液より再結晶する。

R^1	R^2	yield (%)	mp (°C)
Pr^i	CH_3	—	201.5-203.0
Pr^i	Et	—	181.5-182.5
Pr^i	Pr^n	91	155.0-155.5
Pr^i	Pr^i	—	160.0-160.5

3・1・4 2,4(5)-ジアルキルイミダゾールの生成¹²⁾

2,4(5)-ジアルキル-5-フェニルチオイミダゾールをエタノール中ラネーニッケル(W-2)と混合加熱、脱硫する。反応終了はTLCにより確認する。生成物が結晶の場合は再結晶により、液体の場合は減圧蒸留により精製する。

R^1	R^2	yield (%)	mp (bp) °C
Pr^i	CH_3	75	124-126
Et	Et	64	(107/0.06 mmHg)
Pr^i	Et	74	117.5-119
Pr^i	Pr^n	81	(150/3 mmHg)
Pr^i	Pr^i	79	142-144

3・2 マンニッヒ反応

2-イソプロピル-4(5)-n-プロピルイミダゾール 1g に正確に、それぞれ 5 倍当量のジメチルアミン(40%溶液)とホルマリン(37%溶液)を加え、封管中 110 °C, 5hrs 加熱する(反応終了はTLCで原料スポットの消失をもってする。)。塩酸-エーテルで振り分け、水層をアルカリ性となしエーテル抽出を行なう。無水ぼう硝により脱水する。カラムクロマト〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール混液(2:1)により溶出〕により原料イミダゾール部分を除いた溶出分を集め減圧蒸留。留出分 (bp 135 - 165 /5mmHg) を昇華により精製する。

3・3 N-シアノエチル化

2,4(5)-ジアルキルイミダゾール 1g と過剰のアクリロニトリルをエタノール中で還流する。反応終了はTLCにおける原料スポットの消失をもってする。アクリロニトリル、エタノール等を減圧留去、カラムクロマト〔シリカゲル、クロロホルム-メタノール混液(20:1)により溶出〕により精製後、減圧蒸留する。

3・4 N-ベンジル化

2, 4 (5) - ジアルキルイミダゾール 1g, 過剰の炭酸カリ及びベンジルクロリドをメタノール中で還流する。TLC で反応を追跡し, 原料のスポットが消失した時点で反応を止め, 炭酸カリをろ取, ろ液の溶媒と過剰のベンジルクロリドを留去, 残置を減圧蒸留する。

3・5 ホルミル化

N - シアノエチル体 100mg に対して 37%ホルマリン溶液 0.5ml (約 10 倍当量)の割合で加え封管中 110 °で加熱, 反応終了は TLC における原料スポットの消失をもってする。クロロホルムにより抽出し無水ぼう硝で脱水, クロロホルムを留去し, クロロホルム - n - ヘキ

サン混液より再結晶を行なう。

N - ベンジル体のホルミル化については上記に準ずる。

4 . 終わりに

本研究は, 昭和 47 年度大学派遣研修において行なったものであり, 本稿をまとめるに当たりご便宣を計られた北川統括分析官に感謝する。

本報文の一部は第 9 回税関分析研究発表会(昭和 48 年 3 月 23 日)において講演, 日本薬学会第 93 年会(昭和 48 年 4 月 6 日)において講演, 現在 Chem. Pharm. Bull. に投稿中である。

文 献

- 1) 亀谷哲治, 北原喜男, 加藤鉄三; “ヘテロ環の化学, 第 1 集”, 南江堂 (1969) .
- 2) 加藤敬年: “めっき技術者必携 (増訂版)”, P.85, 産業図書 (1971) .
- 3) Dieter Hummel: “Identification and Analysis of Surface - Active Agents by Infrared and Chemical Methods ” Germany (English Transl.), Interscience Publishers Inc. , New York (1962).
- 4) L. M . Jackmann , S. Sternhell: “Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry ” 2nd Ed. , Pergamon Press New York (1969).
- 5) M . R . Grimmet: “Advancnes in Heterocyclic Chem. ” Vol.12 , p.103 , Academic Press , New York and London (1970).
- 6) F . F . Blicke: “Organic Reaction ” 1 , P.303 , John Wiley& Sons Inc. , New York (1942).
- 7) Fred B.Stocker , James L . Kultz , Byron L , Gilman, David A . Forsyth: *J. Org. Chem.*, **35** , 883 (1970).
- 8) A . J.Ewins: *J. Chem . Soc. ,* 2052 (1911).
- 9) K . Hofmann: “The Chemistry of Heterocyclic Compounds ”, Part 1 , p.99 , Interscience Publishers Inc. , New York (1953).
- 10) M . Masui , C . Yijima : *J. Chem . Soc . (C)* , 2022 (1967).
- 11) M . Masui , K . Suda , M . Yamauchi , C . Yijima: *J. Chem. Soc., Perkin I* , 1955 (1972).
- 12) M . Masui , H . Miyata , K . Suda , M . Yamauchi: *J. Chem. Soc., Perkin I* , 1960 (1972).
- 13) L . Neelkantan , Walter H . Hartung : *J. Org. Chem.*, **23** , 964 (1958).

The Mannich Reaction of Imidasole Derivatives

Noriko YOSHIDA , *Masaichiro MASUI , Masashige YAMAUCHI**

* Kobe Customs Laboratory , 6 , Kano - cho , Ikuta - ku , Kobe - shi , Hyogo - ken , Japan.

** Faculty of Pharmaceutical Science , Osaka University , 1 , Toneyama , Toyonaka - shi , Osaka - hu , Japan.

2 - Isopropyl - 4(5) - n - propylinedasole (Ia) was heated with formalin and dimethylamine in a sealed tube at

110-120 to yield the Mannich reaction Product , 2-isopropyl-4 (5) -n-propyl-5 (4) -dimethylaminomethylimidazole in poor yield. However , when 2,4 (5) -diisopropylimidazole (Ib) was treated in the same way , the corresponding dimethylaminomethyl derive was not obtained and another

Mannich reaction product (IIIb) , derived from two imidasole molecules and two formaldehyde molecules , without added base , (IIIb) was obtained in good yield (ca.80%) as expected. The NMR data of some imidasole derivatives are also given.

Received June 30 , 1973