脂肪族 α, β -エポキシカルボニル化合物を用いるチアゾールおよび

イミダゾール誘導体の合成

(昭和40年5月19日受理)

春 木 英 一・泉 田 章 一・井 本 英 二†

脂肪族 α, β -エポキシカルボニル化合物とベンズチオアミドあるいはベンズアミジンとの反応においては、いずれもカルボニル基と α 炭素が閉環にあずかり、ベンズチオアミドの場合は、2,3-エポキシブタナールから 4-オキシ-5-(α -オキシエチル)-2-フェニル-2-チアゾリンが得られ、ベンズアミジンの場合は、4(5)-(α -オキシアルキル)-2-フェニルイミダゾール誘導体が得られる。

1 緒 言

α, β -エポキシカルボニル化合物は 3 個の反応箇所を持っているからそのうちの 2 個を用いて成環反応を行なうと、反応箇所の組みあわせて 3 種類の環ができるはずである。従来の文献を調べてみると α, β -エポキシカルボニル化合物の成環反応としてはカルコンオキシドについて下記の 4 例が知られているのみである。

この 4 例からわかるように、成環にあずかる箇所と環化の方向はカルコンオキシドに対する相手試薬の種類によって異なる。しかし、カルコンオキシド以外の α, β -エポキシカルボニル化合物、たとえば脂肪族系のそれもまた、相手試薬に応じてカルコンオキシドとまったく同様の成環反応を行なうものか否かは文献がないので予測がつかない。かりに脂肪族系の α, β -エポキシカルボニル化合物の場合にも、下式の I のように水酸基を含む、あるいは II のようにカルボニル基を含む側鎖の入った複素環を得ることができれば、それらは種々な意味で興味の深い複素環式化合物となり、あるいはさらに種々の複素環式化合物の原料化合物となり得るはずである。以上のような考え方から脂肪族系の α, β -エポキシカルボニル化合物の成環反応を検討したのであるが、本報では 2,3-エポキシブタナール(III), 3,4-エポキシペンタノン-2(IV), 3,4-エポキシ-4-メチルペンタノン-2(X) の 3 種の α, β -エポキシカルボニル化合物に対するベンズチオアミドおよびベンズアミジンの成環反応について述べることにする。

2 実験結果および考察

2.1 ベンズチオアミドの場合

種々の溶媒中、等モルのエポキシカルボニル化合物とベンズチ

オアミドとを加熱還流した結果、K と X は反応せず原料のベンズチオアミドをそれぞれ 90% 回収した。しかし VIII は反応して mp 133°~134°C の無色針状結晶を与えた。その収率は表 1 に示すようであった。この結晶は $C_{11}H_{13}NO_2S$ の元素組成を持ち、2-フェニルチアゾリンとよく似た紫外吸収スペクトル²⁾および赤外吸収スペクトル³⁾を示す。さらにその赤外吸収スペクトルにおいてオキシ基の吸収は認められるが、カルボニル基の吸収は認められないことから、カルボニル基と α 位の炭素原子とが用いられて閉環が起ったもの、すなわち、おそらく XII が生成されたものと考えられる。この構造式を確認するために、次頁に示すような反応を行なった。

まず XII と推定される結晶を濃塩酸と加熱すると mp 87°~88°C の結晶となり、その元素組成は 1 分子の水がとれた $C_{11}H_{11}NOS$ となる。このものの赤外吸収スペクトルは OH の吸収をもつがチアゾリンの特性吸収帯(1600 cm^{-1})を欠いている。またその紫外吸収スペクトルは図 1 に示すように吸収極大が長波長側に大きく移動している。これらのことから XII はチアゾリン型であり、XII はチアゾール型であることが推定される。さらに次頁の式に示

表 1

溶 媒	還流時間(hr)	収率(%)
エタノール	5.0	44
ベンゼン	1.5	—
アセトン	8.0	56
エチルメチルケトン	2.5	61
アセトニトリル	4.0	54
エーテル	3.0	—
水	3.0	—

† Eiichi HARUKI, Shoichi IZUMITA, Eiji IMOTO 大阪府立大学工学部応用化学教室、堺市百舌鳥梅町

1) a) C. C. Culvenor, W. Davies, et al., *J. Chem. Soc.* **1949**, 2573.

b) D. S. McGuiness, *J. Org. Chem.* **27**, 4691(1962).

c) W. A. Hutchins, T. S. Wheeler, et al., *J. Chem. Soc.* **1938**, 1882.

2) R. Kuhn, F. Drawert, *Ann.* **590**, 55(1954).

3) a) W. Otting, F. Drawert, *Chem. Ber.* **88**, 1469(1955).

b) A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **24**, 1233(1959).

c) M. P. V. Mijovic, J. Walker, *J. Chem. Soc.* **1961**, 3381.

の α, β -エポキシ化合物はいずれもベンズアミジンとIX型の化合物を生成することが明らかである。また表2に示したようにVII, IX, Xはいずれも反応して結晶を与えたが、アルデヒドであるVIIの場合にとくにその収率がよく、ケトンであるIX, Xの場合には収率は良好でなかった。このことはベンズチオアミドとの反応でIX, Xがまったく反応しなかったことと関連があると思われる。

IXa および IX Ia にヨードホルム反応を行なうと、両者から同一の化合物, mp 193°~194°C(分解) C₉H₆I₂N₂ が得られた。このものはアルカリに可溶であり 2500~3100 cm⁻¹ に強く幅の広い吸収をもつが、カルボニル基の特性吸収は持たない。イミダゾール環がアルカリ性溶媒中でヨードにより置換されやすいこと、そのような条件でイミダゾールカルボン酸が脱炭酸と同時にヨードで置換されることはいずれに知られているので, mp 193°~194°Cの結晶は IX Ia であると考えられる。また, IX Ia はアルカリに可溶であるが、これはたとえば4,5-ジヨード-2-メチルイミダゾールがアルカリと塩をつくり得ることからも理解できる。

以上のようにベンズチオアミドとベンズアミジンとは同一形式の成環反応を行なう。そして、ベンズチオアミドがIX, Xとは反応せず、かつVII, IX, Xのエポキシ環の反応性には大差はな

いはずであるから、その成環反応は下に示すようにアミド基の窒素原子が、カルボニル基を攻撃する段階から反応が始まるものと考えられる。

この成環の順序とまったく同じ順序で、カルコンオキシドもヒドラジン、ヒドロキシルアミン、チオ尿素と反応して成環すると推定される。ただ、カルコンオキシドはグアニジンと反応するとき、カルボニル基は反応にあずからず、エポキシ環が成環成分となる。

これについては別報において考察することにする。また、ベンズチオアミドの場合には脱水前のチアゾリン型化合物が得られたのに反し、ベンズアミジンの場合には脱水してしまったイミダゾール誘導体が得られたのは、おそらく、その中間体のオキシイミダゾリン体が下式に示したように互変異性によってgem型オキシアミノ体となるからであろう。

3 実 験

3.1 α, β -エポキシカルボニル化合物

2,3-エポキシシブタナール(VII)¹⁰⁾, 3,4-エポキシペンタノン-2(IX)¹¹⁾, および3,4-エポキシ-4-メチルペンタノン-2(X)¹²⁾はそれぞれ文献記載の方法により合成した。

7) K. Hofmann, "Imidazole and its Derivatives Part 1" Interscience Pub. Inc., New York(1953)p. 122.

8) R. Weidenhagen, R. Herrman, *Chem. Ber.* **70**, 570(1937).

9) H. Pauly, *ibid.* **43**, 2243(1910).

10) G. B. Payne, et al., *J. Org. Chem.* **26**, 250(1961).

11) a) J. Weichet, O. Chyba, Czech. P. 86,301(*Chem. Abst.* **52**, 4680(1958)).

b) I. G. Tishchenko, I. N. Nazarov, et al., *Zhur. Obshchei Khim.* **29**, 809(1959).

12) G. B. Payne, et al., *J. Org. Chem.* **23**, 310(1958).

3.2 4-オキシ-5-(α -オキシエチル)-2-フェニル-2-チアゾリン (XI)

ベンズチオアミド 1.6 g と 2,3-エポキシブタナール 1.0 g を 5 ml のメチルエチルケトン中で 2.5 時間還流したのち、減圧下濃縮する。濃縮液を活性炭で処理し、ロ液を放冷し、析出した結晶をろ別し、エーテルで洗う。収量 1.7 g, mp 126°~128°C。アセトンから再結晶して mp 133°~134°C。

分析値 C 58.75%, H 5.91%, N 6.50%, S 14.40% $C_{11}H_{13}NO_2S$ としての

計算値 C 59.18%, H 5.87%, N 6.27%, S 14.34%
IR: 3400 cm^{-1} (m), 1600 cm^{-1} (s), 1575 cm^{-1} (s),
1330 cm^{-1} (s)。

UV: λ_{max}^{EtOH} 245 $m\mu$ (log ϵ 4.20)。

表 1 に示したエチルメチルケトン以外の溶媒を用いた場合も操作はいずれもまったく同様である。

3.3 5-(α -オキシエチル)-2-フェニルチアゾール (XII)

濃塩酸 15 ml に 3.0 g の 4-オキシ-5-(α -オキシエチル)-2-フェニル-2-チアゾリン (XI) を溶かし、湯浴上で 20 分間ゆやかに加熱する。冷却後、反応液を 50 ml の水で薄め、活性炭を加えてろ過する。水で冷却しつつ、ロ液に 20% 水酸化ナトリウム水溶液を少しずつ加え、アルカリ性になると液は白濁し結晶が析出する。冷所に 1 夜放置後、結晶をろ別し、よく水洗する。粗収量 2.2 g (80%), mp 65°~75°C。水-エタノールから再結晶し、mp 87°~88°C の無色板状結晶 1.5 g。

分析値 C 64.39%, H 5.33%, N 6.49%, S 15.84% $C_{11}H_{11}NOS$ としての

計算値 C 64.36%, H 5.40%, N 6.82%, S 15.62%
IR: 3200 cm^{-1} (s), 1530 cm^{-1} (m), 1097 cm^{-1} (s),
770 cm^{-1} (s)。

UV: λ_{max}^{EtOH} 294 $m\mu$ (log ϵ 4.21)。

XII のピクラート: mp 118°~119°C (エタノールから再結晶)。

3.4 5-エチル-2-フェニルチアゾール (XIII)

5-(α -オキシエチル)-2-フェニルチアゾール (XII) 1.5 g を赤リン 0.3 g, 55% ヨウ化水素酸 7 ml とともに封管中 150°~160°C で 5 時間加熱し、冷却後反応混合物をろ過し、ロ液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、エーテルで抽出する。固形水酸化ナトリウムで乾燥後、エーテルを留去し、残液を蒸留すれば bp₄ 132°~134°C の液体 0.6 g (44%) が得られる。 n_D^{20} 1.6213。

分析値 C 69.61%, H 5.62%, N 7.50%

$C_{11}H_{11}NS$ としての

計算値 C 69.79%, H 5.86%, N 7.40%

XIII のピクラート: mp 146.5°~147.5°C (エタノールから再結晶)。

3.5 5-アセチル-2-フェニルチアゾール (XIV)

5-(α -オキシエチル)-2-フェニルチアゾール (XII) 1.0 g, 重クロム酸ナトリウム 1.0 g, 水 1 ml, 氷醋酸 10 ml の混合物を湯浴上で 1 時間加熱したのち、減圧下に酢酸を留去、濃縮する。濃縮液を 10 ml の水に注ぎよくかきまぜる。冷所に 1 夜放置し、析出した結晶をろ別し、水洗する。収量 600 mg (61%), mp 150°~151°C。エタノールから再結晶して mp 151°~152°C の無色針状結晶(文献値⁴⁾ mp 148.5°~150°C)。

IR: 1657 cm^{-1} (s), 1408 cm^{-1} (s), 1280 cm^{-1} (s),
776 cm^{-1} (s)。

XIV の 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン: mp 275°~276°C (分解)(クロロホルムから再結晶)。

3.6 2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸 (XV)

ジオキサン 3 ml, 水 5 ml, 水酸化ナトリウム 0.5 g の溶液に 0.5 g の 5-(α -オキシエチル)-2-フェニルチアゾール (XII) を溶かし、ヨウ化カリウム-ヨード-水溶液(2:1:8 重量比)を少しずつよくかきまぜながら加える。ヨードの色が消えにくくなってから、湯浴上(60°~80°C)に 3 分間あたためたのち放冷する。ヨードの色が消えなくなるまで同様のことをくり返す。その結果、16 g のヨード溶液を必要とした。冷却後、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、ヨードの色を消し、水でうすめて、析出したヨードホルムをろ別し、さらに、ベンゼンで液中に含まれるヨードホルムを抽出除去する。水溶液に亜硫酸水素ナトリウムを加え、未反応の次亜ヨウ素酸ナトリウムを分解したのち、濃塩酸を滴下して酸性にし、冷所に 1 夜放置する。析出した結晶をろ別し、水洗する。収量 300 mg (60%), mp 185°~187°C。これを水-エタノール、ついでベンゼンから再結晶して mp 187.5°~188.5°C の無色針状結晶を得た(文献値⁵⁾ mp 192°~193°C 補正)。

3.7 2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸アミド (XVII)

Huntress らの方法⁶⁾にしたがって、2-フェニル-5-チアゾールカルボン酸 (XV) から酸塩化物 (XVI) および酸アミド (XVII) を合成した。

酸クロリド (XVI); mp 123°~125°C (リグロインから再結晶)(文献値⁵⁾ mp 125.5°~126.5°C 補正)。

酸アミド (XVII); mp 210°~211°C (ベンゼンから再結晶)(文献値⁵⁾ mp 213°~214°C 補正)。

3.8 4-アセチル-2-フェニルチアゾール (XVIII)

モノクロルジアセチル 12.2 g, ベンズチオアミド 14.0 g を 90 ml のエタノール中で 30 分間加熱還流後放冷した。析出した板状結晶をろ別し、エタノールで洗う。収量 14.5 g (71%), mp 89°~90°C。これをさらに活性炭を用いて、エタノールから数回再結晶をくり返し、無色板状結晶, mp 90°~92°C を得た。

分析値 N 7.11%

$C_{11}H_9NOS$ としての計算値 N 6.89%

IR: 1690 cm^{-1} (s), 1485 cm^{-1} (m), 1470 cm^{-1} (s),
1357 cm^{-1} (s)。

XVIII の 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン: mp 228°~229°C (クロロホルムから再結晶)。

3.9 4(5)-(α -オキシエチル)-2-フェニルイミダゾール (XIXa)

ベンズアミジン塩酸塩¹³⁾ 20 g をメタノール 100 ml に、金属ナトリウム 2.9 g をメタノール 50 ml にそれぞれ溶かす。この両液を混合し、沈殿する塩化ナトリウムをろ別し、さらに沈殿を 50 ml のメタノールで洗い、洗液は上のロ液に合わせて遊離のベンズアミジンのメタノール溶液をつくる。この液に 2,3-エポキシブタナール 11 g を加え、2.5 時間還流したのち、減圧下に約半量のメタノールを留去し、活性炭で脱色し、放冷して無色リン片状結晶を得る。収量 15.6 g (65%), mp 185°~190°C (分解)。エタノールから再結晶して mp 192°~193°C (分解)。

13) H. Gilman, R. Adams, "Organic Syntheses Coll. Vol. I" John Wiley & Sons, Inc., New York (1956) p. 6.

分析値 C 69.46%, H 6.14%, N 14.65%
 $C_{11}H_{12}N_2O$ としての

計算値 C 70.19%, H 6.71%, N 14.88%
 IR: $3500\text{ cm}^{-1}(\text{m})$, $3420\text{ cm}^{-1}(\text{m})$, $3370\text{ cm}^{-1}(\text{m})$,
 $1462\text{ cm}^{-1}(\text{s})$ 。

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $275\text{ m}\mu(\log \epsilon 4.24)$ 。

なお、アセトンを溶媒にした場合は、水酸化ナトリウムをできるだけ少量の水に溶かし、ベンズアミジン塩酸塩のアセトン溶液に加え、遊離のベンズアミジン溶液をつくった。

Ⅹb, Ⅹc も同様にして合成した。

Ⅹb: 無色リン片状結晶, 収率 28%, mp $197.5^\circ\sim 198.5^\circ\text{C}$ (分解)(エタノールから再結晶)。

分析値 C 71.04%, H 7.14%, N 14.06%
 $C_{12}H_{14}N_2O$ としての

計算値 C 71.26%, H 6.98%, N 13.85%
 IR: $3300\text{ cm}^{-1}(\text{m})$, $3250\text{ cm}^{-1}(\text{m})$, $3150\text{ cm}^{-1}(\text{s})$ 。
 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $286\text{ m}\mu(\log \epsilon 4.28)$ 。

Ⅹc: 無色粉末状結晶, 収率 26%, mp $169^\circ\sim 171^\circ\text{C}$ (分解)(エタノールから再結晶)。

分析値 C 70.67%, H 7.49%, N 13.06%
 $C_{13}H_{16}N_2O$ としての

計算値 C 72.19%, H 7.46%, N 12.95%
 IR: $3220\text{ cm}^{-1}(\text{s})$, $3060\text{ cm}^{-1}(\text{s})$, $2980\text{ cm}^{-1}(\text{s})$,
 $1300\text{ cm}^{-1}(\text{s})$, $1160\text{ cm}^{-1}(\text{s})$ 。
 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $285\text{ m}\mu(\log \epsilon 4.28)$ 。

この化合物は変化しやすく精製が困難であった。とくに酸に対して変化しやすく、ヨウ化水素酸を用いて脱水酸基を行なおうとしたが純粋な結晶を得ることはできなかった。

3.10 4(5)-エチル-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩa)

4(5)-(α-オキシエチル)-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩa) 1.0 g, 赤リン 0.2 g と 55% ヨウ化水素酸 5 ml の混合物を封管中で $150^\circ\sim 160^\circ\text{C}$ に 5 時間加熱する。冷却後, 反応混合物を 20 ml の水と温め, 不溶の過剰の赤リンをロ別する。ロ液を氷冷しつつ, 濃水酸化ナトリウム水溶液を滴下してアルカリ性になると白色沈殿が生じる。1 夜冷所に放置後, 沈殿をロ別, 水洗した。収量 800 mg (88%), mp $155^\circ\sim 160^\circ\text{C}$ 。水-エタノール, ついでベンゼンから再結晶して mp $166^\circ\sim 167.5^\circ\text{C}$ の無色針状結晶を得た(文献値⁶⁾ mp 170°C)。

ピクラート: mp $201^\circ\sim 202^\circ\text{C}$ (エタノールから再結晶)(文献値⁶⁾ mp 203°C)。

3.11 4(5)-エチル-5(4)-メチル-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩb)

4(5)-(α-オキシエチル)-5(4)-メチル-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩb) 1.0 g, 赤リン 0.2 g, 55% ヨウ化水素酸 5 ml を Ⅹa の場合と同様に処理し, 反応混合物を熱水に溶かしてろ過し,

Ⅹb のヨウ化水素酸塩の無色針状結晶を得た。収量 1.4 g (85%), mp $167^\circ\sim 169^\circ\text{C}$ 。水から 2 回再結晶して mp $176^\circ\sim 178^\circ\text{C}$ 。

分析値 C 45.86%, H 4.80%, N 9.25%, I 40.23%
 $C_{12}H_{13}IN_2$ としての

計算値 C 45.87%, H 4.81%, N 8.92%, I 40.40%

このヨウ化水素酸塩を含む反応混合物を水酸化ナトリウムでアルカリ性にして, 遊離の Ⅹb の結晶を得た。mp $188^\circ\sim 190^\circ\text{C}$ (ベンゼンから再結晶)。

分析値 C 77.70%, H 7.58%, N 15.21%

$C_{12}H_{14}N_2$ としての

計算値 C 77.38%, H 7.58%, N 15.04%

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $293\text{ m}\mu(\log \epsilon 4.25)$ 。

Ⅹb のピクラート: mp $199^\circ\sim 200^\circ\text{C}$ (エタノールから再結晶)。

3.12 4(5)-アセチル-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩIa)

4(5)-(α-オキシエチル)-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩa) の 1.0 g, 重クロム酸ナトリウム 1.0 g, 水 1 ml, 氷酢酸 10 ml の混合物をチアゾール誘導体の場合と同様に処理した。収量 700 mg (71%), mp $143^\circ\sim 145^\circ\text{C}$ 。ベンゼンから再結晶して mp $156.5^\circ\sim 157.5^\circ\text{C}$ の針状結晶 500 mg を得た。

分析値 C 70.78%, H 5.53%, N 15.36%

$C_{11}H_{10}N_2O$ としての

計算値 C 70.95%, H 5.41%, N 15.04%

IR: $1650\text{ cm}^{-1}(\text{s})$, $1645\text{ cm}^{-1}(\text{s})$, $1464\text{ cm}^{-1}(\text{m})$,
 $1258\text{ cm}^{-1}(\text{m})$ 。

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $288\text{ m}\mu(\log \epsilon 4.31)$ 。

常法にしたがって ⅩⅩIa の 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンを合成すると, その硫酸塩が得られた。mp $256^\circ\sim 257^\circ\text{C}$ (メタノールから再結晶)。

ⅩⅩIa のピクラート: mp $228^\circ\sim 229^\circ\text{C}$ (エタノールから再結晶)。

3.13 4,5-ジヨード-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩIIa)

4(5)-(α-オキシエチル)-2-フェニルイミダゾール(ⅩⅩa) の 0.5 g をチアゾール誘導体の場合と同様に, ヨウ化カリウム-ヨード水溶液で処理し, 1.0 g の薄緑色の沈殿を得た。

mp $187^\circ\text{C}\sim 188^\circ\text{C}$ (分解), エタノールに溶かし水を加えて再沈殿し, 薄黄色の沈殿を得た。収量 700 mg (86%), mp $193^\circ\sim 194^\circ\text{C}$ (分解)。ベンゼンから再結晶し無色針状結晶。mp $194^\circ\sim 195^\circ$ (分解)。

分析値 C 27.50%, H 1.62%, N 7.10%, I 63.91%
 $C_9H_6I_2N_2$ としての

計算値 C 27.30%, H 1.53%, N 7.08%, I 64.10%

UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $290.5\text{ m}\mu(\log \epsilon 4.26)$ 。

ⅩⅩIa からまったく同様にして ⅩⅩIIa を得た。このものは希水酸化ナトリウム水溶液に可溶, 塩酸に不溶であった。

(1964 年 4 月, 日本化学会第 17 年会講演)