薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
106 (3) 260-264 (1986)

芳香族複素環プロモ化物のチオールによる置換反応

藤本導太郎,* 桂田正徳
藤本製薬株式会社・総合研究所

Substitution Reactions of Brominated Aromatic Heterocycles with Thiols

MICHITARO FUJIMOTO* and MASANORI KATSURADA

Research Laboratories, Fujimoto Pharmaceutical Corp.,
1-4-10, Nishitsuka, Matsubara, Osaka, 580, Japan

(Received September 30, 1985)

The reaction of 4(5)-bromo-5(4)-methylimidazole (1) with methanethiol or benzenethiol in *N,N*-dimethylformamide in the presence of sodium hydride was found to give not only the corresponding substituted products (2a, b) but also a debromo compound, 4(5)-methylimidazole (3). By the similar reaction of 3-bromoquinoline (4), 4-bromoisquinoline (6) and 3-bromopyridine (8) with various kinds of thiol, only the corresponding substituted products (5a-d, 7a-d, 9a, b) were obtained in good yield, respectively, and the formation of debromo compounds such as those described above was not detected.

Keywords—debromination; 4(5)-methylimidazole; 4(5)-methyl-5(4)-methylthioimidazole; 3-methylthioquinoline; 4-methylthioisquinoline; 3-methylthiopyridine

著者らは、求核置換反応に対し一般に不活性と考えられる 4(5)-bromo-5(4)-methylimidazole, 3-bromoquinoline, 4-bromoisquinoline 及び 3-bromopyridine と種々の thiol との置換反応を検討し若干の知見を得たので報告する。

これまで、4(5)-thioimidazole 誘導体の合成法は、Offermanns^{2a)} や Leusen^{2b)} ら及び Bennett³⁾ らにより報告されるように硫黄原子を含む中間体から imidazole 環の合成を行って導くか、あるいは、5(4) 位に電子吸引基である NO₂ 基を有する 4(5)-halo-5(4)-nitroimidazole と thiol との置換反応により導くかであった。しかし、電子吸引基を有しない imidazole 誘導体の thiol による直接的な sulfide 合成は、2-haloimidazole 誘導体については報告されているが、⁴⁾ 4(5)-haloimidazole 誘導体については全く報告されていない。

一方、Balaban⁵⁾ らの脱プロモ化反応に関する研究では、4,5-dibromoimidazole を sodium sulfite と処理することにより、脱プロモ化した 4(5)-bromoimidazole を得ている。

そこで著者らは、Pyman⁶⁾ の方法により得た 4(5)-bromo-5(4)-methylimidazole (1) をプロトン性溶媒である EtOH 中、当モルの methanethioxide の存在下で還流した。その結果、対応する sulfide は得られず、脱プロモ化物である 4(5)-methylimidazole (3) のみを得た。しかし、1 を非プロトン性溶媒である *N,N*-dimethylformamide (DMF) 中、当モルの sodium hydride の存在下、methanethiol あるいは benzenethiol と加熱 (100°C) することにより低収率ではあるが対応する新規な置換生成物 (2a,¹⁾ b) をそれぞれ得た。また同時に、脱プロモ化物 (3) も得た (Chart 1, Table I)。

さらに、imidazole 誘導体と同様に 3-bromoquinoline (4), 4-bromoisquinoline (6) 及び 3-bromopyridine (8) についても種々の thiol と反応させ、対応する置換生成物が得られるかを検討した結果、4, 6 及び 8 と種々の thiol との DMF 中での反応は、対応する sulfide (5a-d, 7a-d, 9a, b) のみをそれぞれ与え、それらの脱プロモ化物は全く認められなかった (Chart 2-4, Table III)。

これまで、5a,^{7a,b)} 5d,^{7c)} 7a,^{8a)} 7b^{8b)} 及び 7d^{7c)} の合成に関する報告は数少なく、9a, b^{7a,c,9a-c)} を含め著者らの簡易な方法は報告されておらず、5b, c 及び 7c に関する報告は全くなかった。

ただ、5d, 7d 及び 9b の一連の合成に関しては、Zoltewicz^{7c)} らの報告があるが、彼らは 4, 6 及び 3-iodopyridine を methoxide の存在下、benzenethioxide と MeOH 中、光照射という手段でそれらの対応する sulfide

TABLE I. Yields of Imidazole Derivatives

Starting material	R	Reaction time (h)	Products			
			Compd. No.	Yield (%)	Compd. No.	Yield (%)
1	CH ₃	10	2a	17	3	53
1	C ₆ H ₅	12	2b	5	3	73

TABLE II. Physical Properties of Imidazole Derivatives

Compd. No.	mp (°C) (Hydrochloride)	Formula	Analysis (%)		MS <i>m/e</i>	¹ H-NMR (ppm) (DMSO- <i>d</i> ₆)
			Calcd	Found		
2a	103—105 (205—207)	C ₅ H ₈ N ₂ S	C 46.85	C 47.02	128 (M ⁺)	2.17 (3H, s, CH ₃)
			H 6.29	H 6.39		2.23 (3H, s, SCH ₃)
			N 21.85	N 21.96		7.53 (1H, s, 2-CH)
2b	183—184 (259—261)	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S	C 63.13	C 63.39	190 (M ⁺)	11.73—12.30 (1H, br, 1-NH)
			H 5.30	H 5.48		2.19 (3H, s, CH ₃)
			N 14.72	N 14.92		6.92—7.43 (5H, m, C ₆ H ₅)
						7.72 (1H, s, 2-CH)
						11.98—12.53 (1H, br, 1-NH)

と脱ブロモ化物を得ている。

以上, Table I 及び III に示したように DMF 中, ブロモ化物 (1, 4, 6, 8) を種々の sulfur nucleophile と単に加熱 (100°C) するだけで, 特に isoquinoline 誘導体 (7a—d) に関しては高収率で対応する sulfide を容易に得るという点で本法は, 2a, b を除いて芳香環上への直接的な thiol の導入に非常に有効なものである。

実験の部¹⁰⁾

4(5)-Bromo-5(4)-methylimidazole (1) Pyman⁹⁾ の方法により合成し, AcOEt-hexane にて再結晶して得る。mp 152—154°C (lit.⁹⁾ 155°C)。

4(5)-Bromo-5(4)-methylimidazole (1) の脱ブロモ化 EtOH (15 ml) に 50% NaH (0.24 g) を加え水素ガス発生終了後, EtOH (5 ml) に methanethiol (0.24 g) を溶解した液を滴加する。1 (0.81 g) を加えて 10 h 還流する。反応終了後溶媒を留去し, 残渣を 1 N HCl (30 ml) に溶解し AcOEt (30 ml) で洗浄後, HCl 層を NaOH を用いてアルカリ性 (pH 14) にし AcOEt (30 ml) で 2 度抽出する。AcOEt 層を水洗後, 無水 MgSO₄ にて乾燥し溶媒

TABLE III (Continued)

Compd. No.	Reaction time (h)	Yield (%)	mp (°C) (Hydrochloride)	Formula	Analysis (%) ^a		MS <i>m/e</i>	¹ H-NMR (ppm) (DMSO- <i>d</i> ₆)
					Calcd	Found		
7c	12	68	— (143—145)	C ₁₂ H ₁₃ NS·HCl	C 60.11	C 60.02	203 (M ⁺)	1.25 (6H, d, <i>J</i> =7Hz, SCH(CH ₃) ₂)
					H 5.89	H 6.01		3.47 (1H, sep, <i>J</i> =7Hz, SCH(CH ₃) ₂)
					N 5.84	N 5.92		7.60—8.50 (4H, m, 5-8-CH)
								8.70 (1H, s, 3-CH)
7d	12	68	60—62 (177—179)	C ₁₃ H ₁₁ NS	C 75.92	C 76.11	237 (M ⁺)	9.33 (1H, s, 1-CH)
					H 4.67	H 4.82		7.25 (5H, s, SC ₆ H ₅)
					N 5.90	N 6.03		7.65—8.35 (4H, m, 5-8-CH)
								8.67 (1H, s, 3-CH)
9a	1.5	43	— (159—160) ^e	C ₈ H ₇ NS·HCl	C 44.58	C 44.80	125 (M ⁺)	9.43 (1H, s, 1-CH)
					H 4.99	H 5.10		2.56 (3H, s, SCH ₃)
					N 8.66	N 8.59		7.29 (1H, dd, <i>J</i> =5, 8Hz, 5-CH)
								7.54—7.82 (1H, m, 4-CH)
9b	17	42	— (119—120)	C ₁₁ H ₉ NS·HCl	C 59.06	C 58.92	187 (M ⁺)	8.37 (1H, dd, <i>J</i> =2, 5Hz, 6-CH)
					H 4.51	H 4.50		8.52 (1H, d, <i>J</i> =2Hz, 2-CH)
					N 6.26	N 6.29		7.17—7.48 (6H, m, 5-CH, C ₆ H ₅)
								7.56—7.80 (1H, m, 4-CH)
								8.41—8.64 (2H, m, 2, 6-CH)

^a) Oily products were converted to their hydrochlorides and were measured.

^b) Lit.^{7a)} value 205—209°C.

^c) This product was identified by ¹H-NMR and high resolution mass spectra (HRMS), because its hydrochloride could not be isolated. From the HRMS, the composition of this compound is confirmed as C₁₂H₁₃NS, and following is a measured value: observed (*m/e*) 203.0771, error +0.3. Error is the difference from the calculated value in millimass unit.

^d) Lit.^{7c)} value 78.5—80.8°C.

^e) Lit.^{7a)} value 156—158°C, lit.^{9a)} value 162—164°C.

を留去して mp 53—55°C の 3.0.21 g (51.2%) を得る。MS *m/e*: 82 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.14 (3H, s, CH_3), 6.73 (1H, s, 5(4)-CH), 7.53 (1H, s, 2-CH), 10.70—12.20 (1H, br, 1-NH).

Sulfide の合成 (一般操作) 無水 DMF (20 ml) に 50% NaH (0.24 g) を懸濁し, thiol を水素ガス発生終了まで徐々に滴加する。続いて, 当モルのプロモ化物 (**1**, **4**, **6**, **8**) を加えて 100°C にて 1.5—17 h 加熱する。反応終了後, 溶媒を留去し, 残渣を 1 N HCl (30 ml) に溶解し AcOEt (30 ml) で洗浄後 HCl 層を NaOH を用いてアルカリ性 (pH 14) にし析出晶をろ取して得る。また, 結晶が析出しない場合は, AcOEt (30 ml) で 2 度抽出し水洗後, 無水 MgSO_4 にて乾燥し溶媒を留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトにより精製して得る。詳細は, Table I—III に示す。

引用文献及び注

- 1) *Chem. Abstr.* 記載の 4-methyl-5-methylthioimidazole (Registry No. 74457-70-8; hydrochloride, Registry No. 74457-69-5) は, 5-methylimidazole-4-methanethiol (Registry No. 70334-05-3) である。
- 2) a) H. Offermanns, P. Krings, F. Asinger, *Tetrahedron Lett.*, 1809 (1968); b) A. M. van Leusen, J. Schut, *ibid.*, 285 (1976).
- 3) L. L. Bennett, Jr., H. T. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2188 (1957).
- 4) K. L. Kirk, W. Nagai, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8389 (1973).
- 5) I. E. Baraban, F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **121**, 947 (1922).
- 6) F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **97**, 1814 (1910).
- 7) a) A. Albert, G. B. Barlin, *J. Chem. Soc.*, 2384 (1959); b) A. Maślankiewicz, *Polish J. Chem.*, **54**, 2069 (1980); c) J. A. Zoltewicz, G. A. Locko, *J. Org. Chem.*, **48**, 4214 (1983).
- 8) a) J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, T. M. Oestreich, R. W. King, P. E. Kandetzki, *J. Org. Chem.*, **38**, 1947 (1973); b) Y. Hamada, M. Sugiura, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3682 (1978).
- 9) a) P. Jacob III, A. T. Shulgin, *Synth. Commun.*, **11**, 957 (1981); b) C. S. Giam, K. Kikukawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 756 (1980); c) W. J. van Zoest, H. J. den Hertog, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **93**, 166 (1974).
- 10) 融点は, ヤマト MP-21 型融点測定計で測定し, 未補正。元素分析は, 柳本ヤナコ CHN コーダー MT-3 型で測定。MS は, 日立 M-80A 型 (70 eV) で測定。 $^1\text{H-NMR}$ は, 日立 R24-B 型 (60 MHz) で測定 (内部標準: TMS) し, 次の略号を使用した。s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), sep (septet), m (multiplet), br (broad)。