UDC 547.857.4.07:547.785.5.07:542.951

44. 奥田高千代：アルキル化剤としての Mannich 塩基に関する研究 (第7報^{*1})

テオフィリンならびにベンズイミダゾールの N-Mannich 塩基
とインドールとの交換アミノメチル化反応

Takachiyo Okuda: Studies on Alkylation with Mannich Bases. VII.

Transaminomethylation of N-Mannich Bases of Theophylline
and Benzimidazole with Indole.

(Gifu College of Pharmacy^{*2})

(Received June 29, 1959)

The quaternary salt methiodide of the N-Mannich bases of theophylline has direct C-alkylating ability and, although the tertiary salts had no alkylating ability, the quaternary salt methiodide effected transaminomethylation. Reaction of indole and N-Mannich bases of benzimidazole afforded compounds (VI and III), in which aminomethyl group had been exchanged, and alkylated products. Detailed examination of the said reaction showed that transaminomethylation (a) occurred as the first step and, as a second step, the compounds (VI and III), formed by the said exchange reaction, underwent further reaction (b) to form 1-(3-indolylmethyl)benzimidazole (IX). The formation of (IX) was proved to be not the C-alkylation of the N-Mannich bases but N-alkylation of the Mannich base (VI) of indole by benzimidazole.

著者は N-Mannich 塩基のアルキル化能を検討するため、前報^{*1} で得られたテオフィリンの N-Mannich 塩基の四級塩 methiodide を、チアゾール類の Mannich 塩基の場合¹⁾と同様にエタノール溶媒中少量のナトリウムエトキシの存在下にアセトアミドマロン酸エチルのナトリウム塩とともに室温で4時間反応を行ない、アルキル化生成物 diethyl 2-(7-theophyllinylmethyl)-2-acetamidomalonate (III) を得ることができた。しかし三級塩について同様の反応を試みたがアルキル化生成物は得られず、多量のテオフィリンを生成し、カフェインまたはメチロール化合物の生成も認められなかった。

テオフィリンの N-Mannich 塩基は前報^{*1} に述べたように不安定であるから原料物質に分解することも考えられるが、Hellmann 等²⁾ がフタルイミドの Mannich 塩基とインドールとを少量の NaOH を触媒として用いキシレン溶媒中で反応を行なった場合、transaminomethylation によつてフタルイミドならびにインドールの Mannich 塩基を得ているから、この場合にも類似反応によつてアセトアミドマロン酸エチルの Mannich 塩基の生成することも考えられるので、該化合物の生成を確認すべく種々検討したが不成功に終つた。よつてこの反応を吟味するためテオフィリンの Mannich 塩基 (IV) とインドールとをキシレン溶媒中還流下に加熱反応させた。

^{*1} 第6報：本誌 89, 205(1960).^{*2} Kokonoe-cho 3-chome, Gifu.

1) 奥田, 黒宮：本誌 77, 448(1957).

2) H. Hellmann, I. Löschman：Chem. Ber. 87, 1690(1954).

該反応を 1, 2, 4, 8 および 14 時間の各反応時間について行なつたところ, いずれの場合にも (VI) の生成を確認し, この結果環内イミンをもつ複素環化合物の N-Mannich 塩基においても交換アミノメチル化反応の行なわれることを発見した. しかしテオフィリンの N-Mannich 塩基は熱有機溶媒中で分解する傾向を有し, 正確な実験値を得ることは困難であつたので, 熱有機溶媒中でも極めて安定なベンズイミダゾールの N-Mannich 塩基を用いて該反応機構を精査した.

1-piperidinomethylbenzimidazole (VII) とインドールとをキシレン溶媒中, 2 時間還流し, 室温に放冷, 析出物をろ取, 乾燥してから熱時エーテルに可溶部と不溶部とに分け, 可溶部からは mp 150~155° の (VI) を得た. (VI) は Craing 等³⁾の方法にしたがいインドール, ホルマリンおよび piperidine の縮合反応によつて得たインドールの Mannich 塩基 3-piperidinomethylindole と混融しても融点降下を示さなかつた (Mannich 塩基(VI)の改良製法については実験の部に記す). またエーテル不溶部は水と煮沸し, 熱時水に可溶部からはベンズイミダゾール (VIII) を, 熱時水に不溶部をエタノールから再結晶し, mp 207~209° の骰子状結晶を得た. 元素分析の結果この物質はアルキル化生成物 1-(3-indolylmethyl)benzimidazole (IX) なることを確認した. すなわちベンズイミダゾールの N-Mannich 塩基とインドールとの反応においては, アミノメチル基の交換された化合物 (VI), (VIII) およびアルキル化生成物 (IX) とを得たので, 該反応を 30 分, 1, 2, 4 および 8 時間について実施し, 反応時間による反応生成物の変化を調べ, その結果を Table I に一括収載した.

この実験において反応時間の短い時には (VI) および (VIII) の収量は増大し, 反対にアルキル化物 (IX) の収量は減少した. また反応時間を延長するにしたがい (VI), (VIII) の生成は減少し, (IX) の生成が増大する結果を得た.

また別にインドールの Mannich 反応で得た 3-piperidinomethylindole (VI) とベンズイミダゾール (VIII) とをキシレン溶媒中 3 時間反応を行ない, 89% の収率で 1-(3-indolylmethyl)benzimidazole (IX) を得ることができた.

これらの実験結果を総合し, ベンズイミダゾールの N-Mannich 塩基とインドールとの反応においてアルキル化物 (IX) を生成した経過を考察すれば, 先づ第一段階として交換アミノメチル化反応 (a) によつて (VI) と (VIII) の両化合物を生成し, これらの化合物がさらに互いに反応し (b 反応), アルキル化物 (IX) が生成したものと考えられる. すなわちインドールの Mannich 塩基はテオフィリンあるいはベンズイミダゾールの N-Mannich 塩

Table I. Reaction of 1-Piperidinomethylbenzimidazole (VII) with Indole (V)

Reaction time (hr.)	Raw materials		Reaction products					
	(VII)	(V)	(VI)		(VIII)		(IX)	
	(g.)	(g.)	(g.)	(%)*	(g.)	(%)*	(g.)	(%)*
1/2	4	2	2.1	54	1.0	48	0.4	8.8
1	4	2	1.8	46	0.8	38	1.0	22
2	4	2	1.6	43	0.4	19	1.8	40
4	4	2	1.2	31	trace	—	2.3	51
8	4	2	0.4	10	trace	—	2.9	65

* Yield (%) calculated from 1-piperidinomethylbenzimidazole (VII)

3) L. E. Craing, D. S. Tarbell: J. Am. Chem. Soc. **71**, 463(1949).

基とは異なり、脱離附加反応のできる構造⁴⁾をもっているから、化合物 (IX) の生成は N-Mannich 塩基による C-アルキル化ではなく、インドールの Mannich 塩基によるベンズイミダゾール (VIII) の N-アルキル化によつて生成したものであると考えることができる。

これに反しテオフィリンの N-Mannich 塩基においては交換アミノメチル化は起るが、インドールの Mannich 塩基によるテオフィリンの N-アルキル化は進行せず、ベンズイミダゾールの場合の (IX) に相当する化合物の得られなかつたことは、極めてわずかな構造上の変化が該反応に影響をおよぼしているようである。

実 験 の 部

Diethyl 2-(7-theophyllinylmethyl)-2-acetamidomalonate (III) Na 0.3 g を abs EtOH 30 cc にとかし、アセトアミドマロン酸エチル 2.5 g 加え、30 min 攪拌した溶液中へ methiodide (II) 4 g を加え、さらに室温で 4 hr 攪拌したのち溶媒を留去し、水を加えると反応物は均一にとける。ベンゼン 10 cc ずつで 4 回抽出し、ベンゼンを留去すると白色結晶が残る。EtOH から再結晶、白色針状晶、mp 187~188°。収量 1.5 g, $C_{17}H_{23}O_7N_5$ 計算値 N 17.11, 実験値 N 17.10。

3-Piperidinomethylindole (VI) 50% AcOH 40 cc を冷却しながら piperidine 3 g, ホルマリン 3 cc, indole 4 g を加え室温に一夜放置。この溶液を Craing 等³⁾ は濃厚な NaOH 溶液で強くアルカリ性とし、目的物を得たと報告しているが、著者がこれを追試した場合には反応生成物は樹脂化し、収量は極めて悪い。よつて反応液を倍量の水で薄め、 Na_2CO_3 を飽和する方法を用いたところ、淡黄色固体が定量的収量に得られることがわかつた。沝取、乾燥したのち EtOH から再結晶、白色板状晶、mp 156~158°。 $C_{14}H_{18}N_2$ 計算値 N 13.08, 実験値 N 12.94。

7-Piperidinomethyltheophylline (IV) と Indole との反応 (IV) 4.5 g, indole 2.4 g を無水キシレン 20 cc にとかし、油浴中で還流すると 30 min 後にフラスコの壁に新しく結晶が析出し始める。2 hr 還流後反応物を一夜室温に放冷し、析出物を沝取し、温時 Et_2O に可溶部と不溶部とに分ける。 Et_2O 可溶部から mp 155~157° の物質 0.8 g を得た。このものは indole の Mannich 反応で得た (VI) と混融するも融点降下しない。 Et_2O 不溶部は熱水にとけ、放冷すると白色針状晶 mp 265~267° の物質 2.0 g を得、このものは theophylline と混融するも融点降下を認めない。

1-Piperidinomethylbenzimidazole (VII) と Indole との反応 (VII) 4 g, indole 2 g を無水キシレンにとかし、油浴中で 2 hr 還流後、室温に放冷、析出物を沝取し、mp 110~165° の物質 4.5 g を得。該析出物を温時 Et_2O に可溶部と不溶部とに分け、可溶部からは mp 150~155° の針状晶 1.6 g を得。aq MeOH から再結晶すると mp 155~156° となり、indole の Mannich 反応で得た (VI) と混融するも融点降下を認めず。また Et_2O 不溶部を熱水で処理し、熱水可溶部からは mp 168° の柱状晶 0.4 g を得。このものは benzimidazole と混融しても融点降下を認めない。また熱水に不溶部を EtOH から再結晶し、mp 207~208° の骸子状晶 1.8 g を得た。これの元素分析の結果 1-(3-indolylmethyl)-benzimidazole (IX) なることが判つた。 $C_{16}H_{13}N_3$ 計算値 C 77.71, H 5.30, N 16.99, 実験値 C 77.70, H 5.45, N 17.07。

該反応の反応時間による反応生成物の変化をしらべ、Table I に一括収載した。

3-Piperidinomethylindole (VI) と Benzimidazole (VIII) との反応 (VI) 3.2 g, (VIII) 1.8 g を無水キシレン 15 cc 中で 3 hr 還流し、室温に放冷すると mp 187~195° の結晶 3.2 g を得。温 Et_2O および熱水に可溶部は殆んどなく、EtOH から再結晶すると mp 207~209° の骸子状晶となり、(VII) と indole との反応で得た (IX) と混融するも融点降下しない。

本研究に際し終始御指導を賜わつた京大教授石黒武雄先生に謹謝申し上げる。また本研究の実施にあたり御便宜を与えられた学長宮道悦男博士および御助言を戴いた本学教授中沢浩一博士、実験に協力された岩田 勲君、ならびに元素分析を担当された京大薬学科岩田秀子氏に感謝する。

岐阜薬科大学

4) H. R. Snyder, J. H. Brewster: J. Am. Chem. Soc. **71**, 1061(1949).