

Title	N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxideの NucleophileおよびDipolarophileとの反応
Author(s)	須田, 晃治
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1591
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文目録

氏名

須田晃治

主論文 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide の Nucleophile および Dipolarophile との反応

- I. A Novel Synthesis of 2,4-Dialkyl-5-phenylthioimidazoles.
(2,4-Dialkyl-5-phenylthioimidazole の新合成法)
M. Masui, C. Yijima and K. Suda. Chem. Comm.,
1968, 1400.
- I. Reaction of N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide
with Carboxamides.
(N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide と
Carboxamide との反応)
M. Masui, C. Yijima and K. Suda. Chem. Pharm. Bull.
(Tokyo), 19, 865 (1971).
- I. Reaction of N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide
with Dipolarophiles and Nucleophiles. Part I.
Novel Synthesis of 2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoles.
(N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide の
Dipolarophile および Nucleophile との反応 第1報

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoleの新合成法)

M. Masui, K. Suda, M. Yamauchi and C. Yijima.

J. Chem. Soc. Perkin I, 1972, in press

I. Reaction of N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide with Dipolarophiles and Nucleophiles. Part II.

1,3-Addition reaction with Carboxamides.

(N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide の Dipolarophile および Nucleophile との反応 第2報 Carboxamide との 1,3-付加反応)

M. Masui, K. Suda and C. Yijima. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), submitted

I. Reaction of N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide with Dipolarophiles and Nucleophiles. Part III.

1,3-Dipolar-cycloaddition of N-(1-Cyanoalkyl)-alkylideneamine N-Oxide.

(N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide の Dipolarophile および Nucleophile との反応 第3報 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide の 1,3-Dipolar-cycloaddition.)

M. Masui, K. Suda, M. Yamauchi and C. Yijima

Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), in preparation

I. Convenient Syntheses of 2,4(5)-Dialkylimidazoles

and 1-Methyl-2,4-dialkylimidazoles.

(2,4(5)-Dialkylimidazole および 1-Methyl-2,4-dialkylimidazole の簡易合成法)

M. Masui, H. Miyata, K. Suda and M. Yamauchi.

J. Chem. Soc. Perkin I, 1972, in press

参考論文

I. Preparation of N-Phenyl-N-(α -cyanobenzyl)-hydroxylamines.

(N-Phenyl-N-(α -cyanobenzyl)hydroxylamine の生成)

M. Masui, M. Yamauchi, C. Yijima, K. Suda and K. Yoshida. Chem. Comm., 1971, 312.

論文内容の要旨

主論文題名

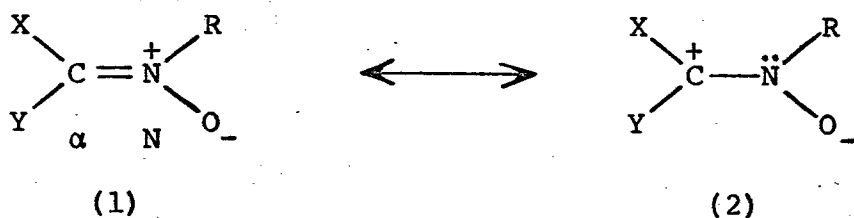
N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide の
Nucleophile および Dipolarophile との反応

学位申請者

氏名 須田 晃治



Azomethine N-oxide group を有す化合物のうちで主共鳴寄与式が (1) ↔ (2) で与えられる化合物はカルボニル化合物との化学反応上の類似性から nitrogen ketone すなわち, nitron と総称され, 代表的な 1,3-dipole としても知られている。

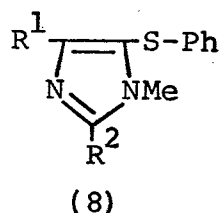
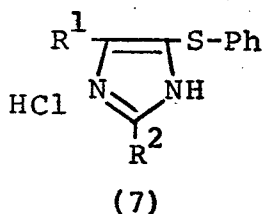


Nitron の関与する反応のうち広範囲に研究されかつ重要な分野は付加反応であるが, 一般に不安定とされている非環状脂肪族 nitron については二, 三の報告がなされているだけである。著者はこれらの付加反応が, いわゆる 1,3-dipolar cycloaddition を除いてはいずれも carbon nucleophile の nitron への付加とみなされることを考え, 他原子による nitron への求核付加の可能性を検討するため脂肪族 nitron, N-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide (3), を用い以下の研究を行った。

第1章 N-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide の thiol との反応

Nitron (3) と benzenethiol との反応は室温下ピペリジンによって触媒され, 両者の 1:1 付加体から 1 分子脱

水した組成を有す化合物(4)を与え、スペクトル類および次図に示される反応性の検討、さらには既知物質(9m)への誘導により(4)は新たなimidazole誘導體、2,4(5)-dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoleであることを明



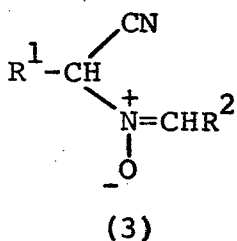
a); $\text{R}^1 = \text{Pr}^n, \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

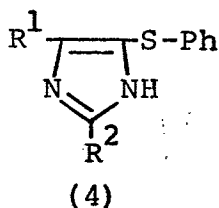
d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

HCl

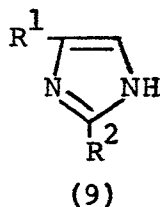
MeI



PhSH

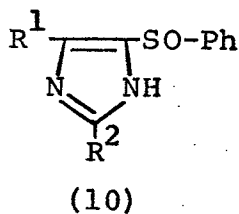


Raney Ni

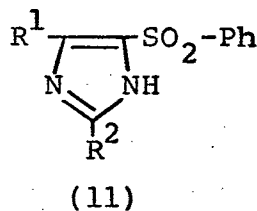


m); $\text{R}^1 = \text{Et},$
 $\text{R}^2 = \text{Me}$

H_2O_2
or
 AcO_2H

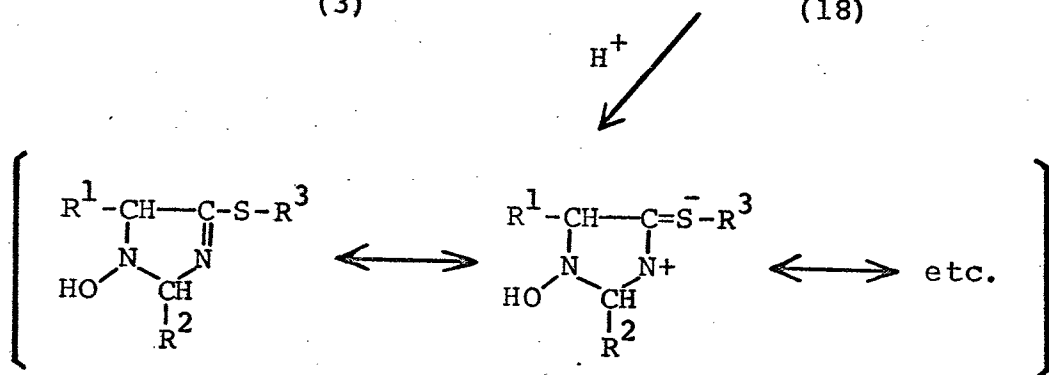
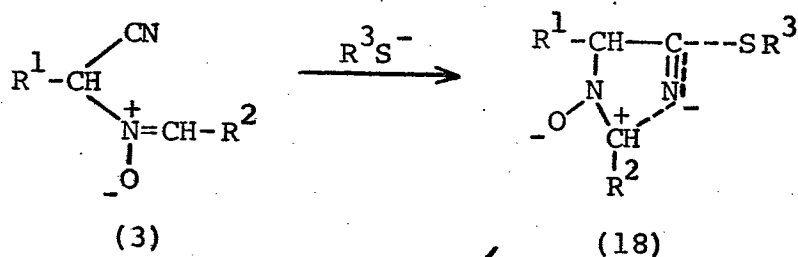


d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

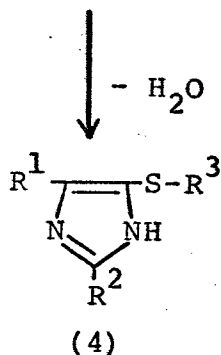


d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

らかにし、他の芳香族 *thiol* および脂肪族 *thiol* を用いて得られた同族体も含め計25種の *imidazole* 誘導体(4)を得た。この反応は *nitron* の融点以上の加温、溶媒の使用により著しく収率が低下する。また、芳香族 *thiol* を用いる場合は一般に80-90%の高収率を示すが脂肪族 *thiol* を用いる場合は著しく収率が低下する。反応の機構は次式により最も矛盾なく説明された。



(19)

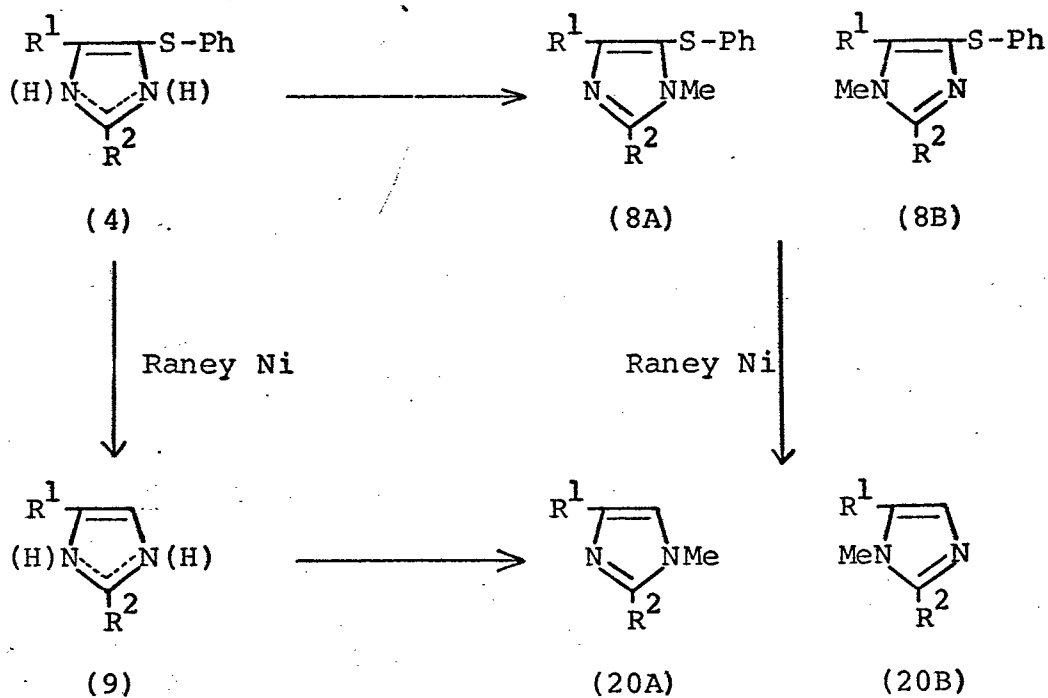


第2章 2,4(5)-Dialkylimidazole の合成

(4) を Raney nickel で脱硫すると容易にかつ高収率で 2,4(5)-dialkylimidazole (9) が得られる。本法は従来ほとんど確立されていない (9) の一般的な合成法として利用できる。

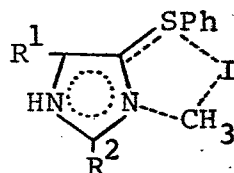
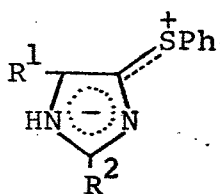
第3章 (4) および (9) の N-アルキル化反応

Imidazole は互変異性体として存在しているため非対称な imidazole 誘導体の N-アルキル化反応は二種の異性体を与える可能性がある。この点に注目し次の二つの経路から 1,2,4(5)-trialkylimidazole を得ることを検討した。



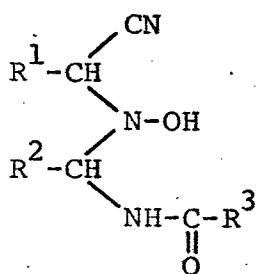
アルキル化反応は一般に立体効果に支配され、R¹から遠い方のN原子上のアルキル化が優先する。したがって、(9)のアルキル化は BuI-K₂CO₃ やジメチル硫酸のようにアルキル化剤が大きくなると R¹ から遠い N 原子上に選択的に起るが、MeI-K₂CO₃ によるメチル化は (20A)、(20B) の混合物を与え、主生成物は (20A) である。(20B) との分離はできなかつた。

(4) の MeI-K₂CO₃ によるメチル化は選択的に (8A) のみを与え、したがって選択的にかつ高収率で (20A) を得ることができることから次のような五員環遷移状態を考えた。





(22)


第4章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide と Carboxamide との反応



(23); R³=H

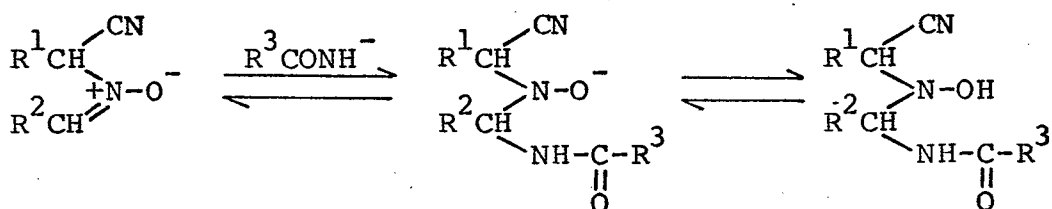
(25d); R¹=R²=Prⁱ, R³=

(26a); R¹=Prⁿ, R²=Prⁱ, R³=

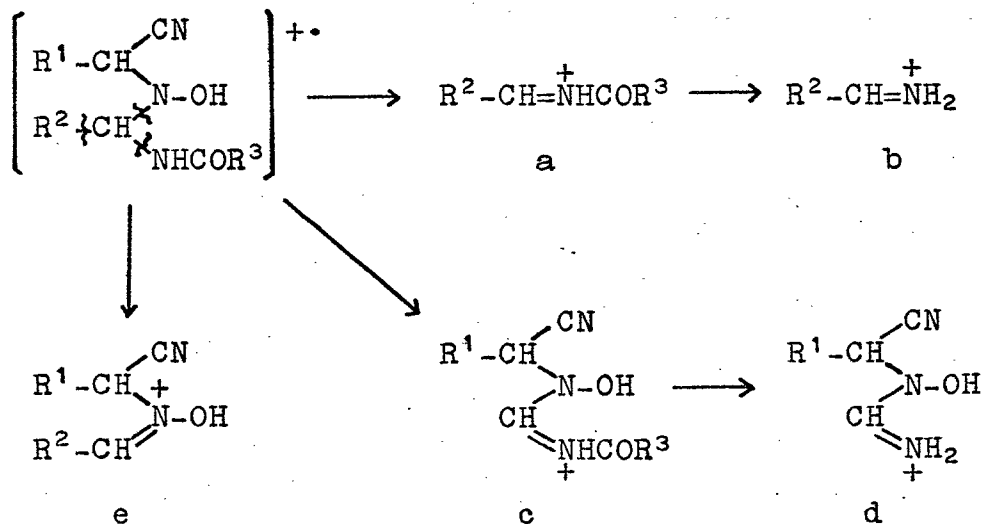
(26d); R¹=R²=Prⁱ, R³=

(27d); R¹=R²=Prⁱ, R³=CH₂Cl

Nitrone (3) は formamide との直接の反応により 1,3-付加体 (23) を与える。結晶の一級アミドも溶媒の使用により、同様に 1,3-付加体を与えた。この反応は強塩基によって触媒される。またこれらの付加体は溶媒中で加温する時容易に原料の nitrone と carboxamide に分解する。したがって反応は次の様に考えられる。



Carboxamide 付加体の原料 nitrone および carboxamide への熱分解はマススペクトルにおいても観察され、それぞれの分子イオンが認められたほか、種々の化合物のスペクトルの比較から次の開裂が明らかにされた。



第5章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide と Dipolarophile との反応

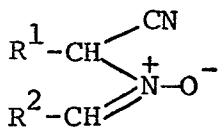
1.4章で述べたように持異な反応性を示す nitron (3) のうち最も安定な (3d) を用いて 1,3-dipolar cycloaddition を行ない芳香族 nitron の場合との反応性の差異を比較検討し付加体の orientation および configuration を NMR スペクトルを用いて決定した。

1). Phenylisocyanate との付加反応は高収率で (28) を与える。Phenylthioisocyanate, 二硫化炭素および脂肪族 isocyanate からは付加体が得られなかった。

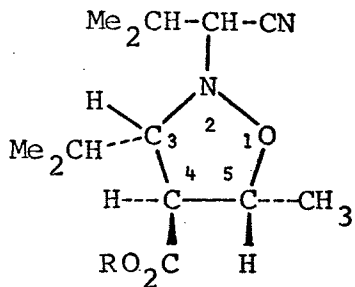
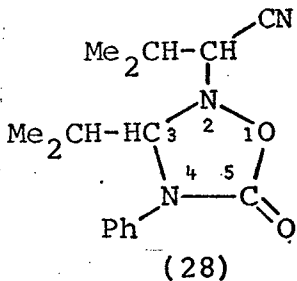
2). Olefin との反応は isoxazolidine 誘導体を与え、クロトン酸エステル、crotonitrile、との反応生成物は (29)、(30) および (31a)、(31b) の configuration を示した。後者の比は約 2:1 であった。

Diethyl fumarate, diethylmalate, dimethyl malate もそれぞれ cis-付加を行い (32)、(33)、(34) を与えるが H₅-H₄ はいずれも trans の関係であった。

Methyl methacrylate, methacrylonitrile より得られる isoxazolidine は (35)、(36) の orientation を示す。後者においては C₅ に関する diastereomer が 4:1 で観察された。

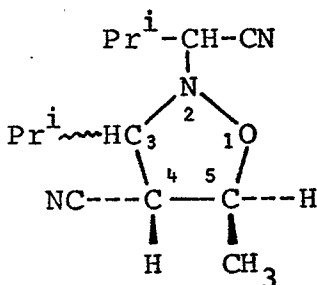


(3d) R¹=R²=Prⁱ



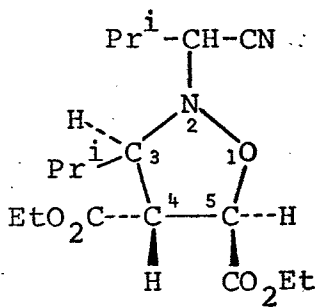
(29) R = Et

(30) R = Me

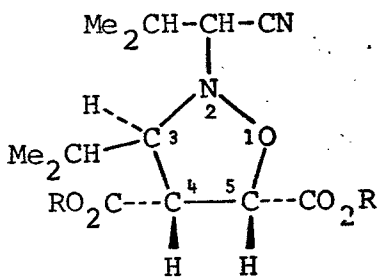


(31a)

(31b)

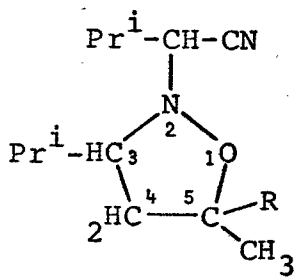


(32)



(33); R=Et

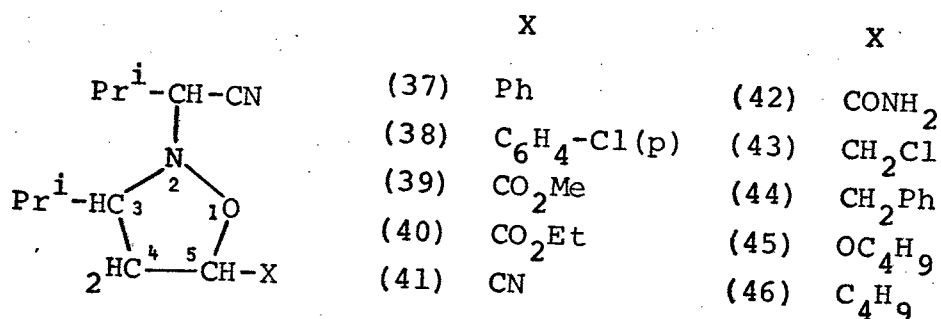
(34); R=Me



(35) R = CO₂CH₃

(36) R = CN

モノ置換 olefin との付加反応も高収率で *isoxazolidine* を与え、*orientation* は次の通り決定した。



(38)、(44)、(46) のニトリル基の α -位プロトン (*doublet*) が二種観察され、*diastereomer* の生成が認められた。(38) の場合このプロトンシグナルは τ 6.36、6.45 にそれぞれ *doublet* として観察され、室温下での反応で得られた (38) の両シグナル比は約 1:3、この組成の混合物にさらに *p-chlorostyrene* を加えて還流すると比は約 1:2 に変化した。一方、無水ベンゼン中長時間還流すると比は 1:1 となる。すなわち、*nitron* (3) の 1,3-*dipolar cycloaddition* についても芳香族 *nitron* の場合と同様反応の可逆性が認められた。

N-(1-Cyanoalkyl) alkylideneamine N-Oxide の
Nucleophile および Dipolarophile との反応

須 田 晃 治

N-(1-Cyanoalkyl) alkylideneamine N-Oxide の
Nucleophile および Dipolarophile との反応

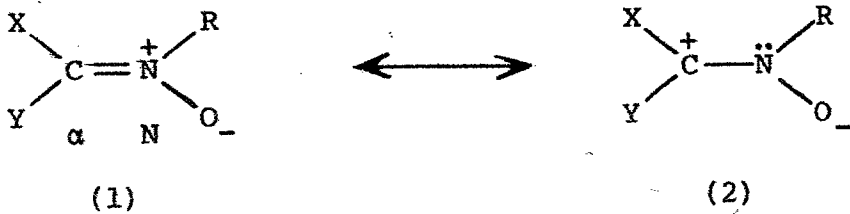
目 次

緒 論	-----	1
本 論		
第1章	<i>N</i> -(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine <i>N</i> -oxide と Thiol との反応 -----	7
第1節	2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthio- imidazole およびその同族体の 生成 -----	7
第2節	反応機構に関する考察 -----	17
第2章	2,4(5)-Dialkylimidazole の合成 -----	24
第3章	2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthio- imidazole および 2,4(5)-dialkyl- imidazole の <i>N</i> -アルキル化反応 -----	28
第1節	2,4(5)-Dialkylimidazole の <i>N</i> -アル キル化反応 -----	29
第2節	2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimid- azole の <i>N</i> -アルキル化と選択的な 1,2,4-trialkylimidazole への変換 -----	34
第4章	<i>N</i> -(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine <i>N</i> -oxide と Carboxamide との反応 -----	39
第1節	<i>N</i> -(1-Cyanoalkyl)- <i>N</i> -(1'-carbonamido- alkyl)hydroxylamine の生成 -----	39
第2節	Carboxamide 付加体のスペクトル に関する考察 -----	44

第5章	N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine	
	N-oxide と Dipolarophile との反応	52
結 論		64
実 験 の 部		65
第1章の 実験		65
第2章の 実験		71
第3章の 実験		72
第4章の 実験		76
第5章の 実験		78
引 用 文 献		83

緒 論

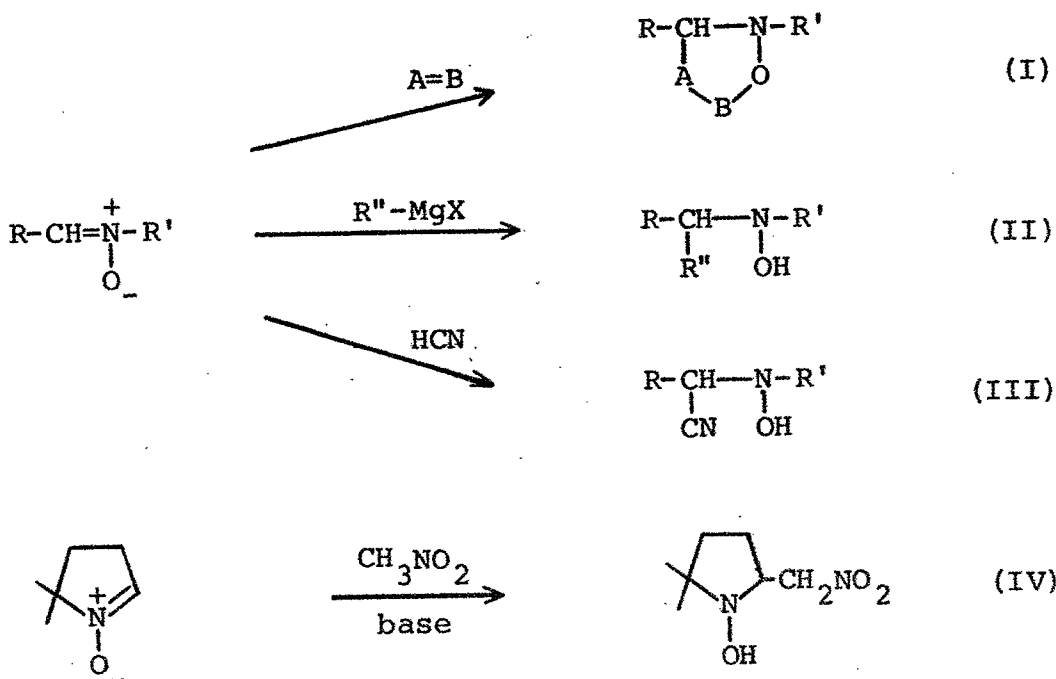
Azomethine N-oxide group を有す化合物のうちで主共鳴寄与式が (1) ↔ (2) で与えられる化合物は、カルボニル化合物との化学反応上の類似性から *nitrogen ketone* 亦なわち *nitronone* と総称され、代表的な 1,3-dipole として知られている。



Scheme 1

Nitronone の関与する反応のうちで広範囲に研究されていてかつ重要な分野は付加反応であり Scheme 2 のように大別できる。すでに著わされた総説^{1), 2)}にもみられるように、その研究の中心は近年 Huisgen によって体系付けられてきた 1,3-dipolar cycloaddition (II) である。^{3), 4)} この反応によってすでに多くの新しい含窒酸素異項環化合物が得られている。

1,3-Dipolar cycloaddition の反応機構⁵⁾ としては現在なお種々の問題が残されているが、^{6), 7)} 四中心協奏付加説によってその多くが説明されている。しかし、これらの反応の多くは安定な芳香族 *nitronone* もしくは脂環式 *nitronone* に限られており、一般に不安定で単離が困難とされている脂肪族非環状 *nitronone* に関する



Scheme 2

る情報は極めて少ないようである。これに対して、N,N-二置換ヒドロキシルアミン誘導体を与える一連の 1,3-*noncycloaddition* (II—IV)^{8), 9), 10)} は反応機構の観測からはいずれも *nitron*e の α -炭素原子に対する *carbon nucleophile* の付加とみなすことができる。

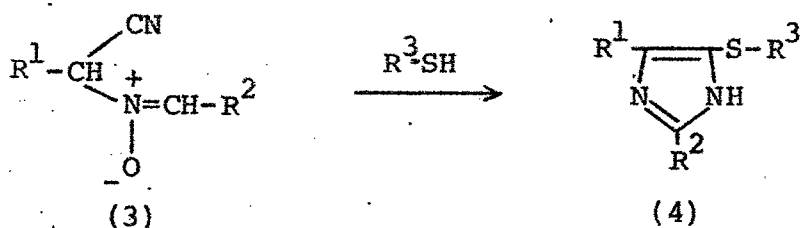
他原子による *nitron*e への求核付加反応は全く知られていない。

耕井らはヒドロキシルアミン誘導体の反応性に関する研究の過程においてニトリル基を有す脂肪族非環状 *nitron*e, N-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide (3) を単離し、従来脂肪族 *nitron*e に対して報告されている程この *nitron*e は不安定でないこと

を報告している。¹⁰⁾ このような情況から著者は従来よりカルボニル化合物との付加が知られている carbon nucleophile 以外の求核試薬とこの nitrone との付加反応について検索を行なった。

Thiol はグリニャール試薬, シアン化水素などとならぶ代表的な求核試薬で種々の多重結合に付加することが知られているほか,^{11), 12)} 還元作用のあることも知られている。例えば, 形式的には nitrone とみなせる pyridine N-oxide は thiol によって脱酸素をうける。¹³⁾ また, nitrone はイオウ¹⁴⁾ や二酸化イオウ⁹⁾ によって脱酸素をうけることが報告されていることから nitrone と thiol の反応は単に付加反応の可能性にとどまらず興味深い。

Nitrone (3) と thiol の反応は予期に反し, 単純な 1,3-付加体は与えず新たな一連の三置換 imidazole 誘導体 (4) を与えた。(第1章第1節) そこで

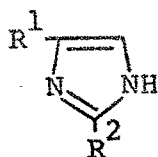


この生成反応の機構を検討し nitrone に対する nitrogen nucleophile の付加を含む機構を提出した。(第1章第2節)

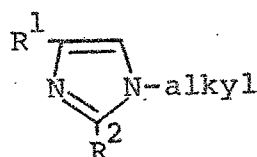
Imidazole ring は生理学的に重要な様々な化合物中に存在し, (例えば, 核酸構成々分であるプリン, 酵素反応やヘム錯体形成におけるヒスチジンなど),

生化学との関連において大きな興味が持たれている。

そのためこの *ring system* の合成は非常に重視されこれまでに数多くの合成法が開発されている。¹⁵⁾ しかし、2,4(5)位をアルキル基で置換した *imidazole* に関しては満足できる合成法がほとんどみつからない。この実に着目し、2,4(5)-*dialkyl*-5(4)-*phenylthioimidazole* (4) を 2,4(5)-*dialkyl*-*imidazole* (9) へ導き、さらにこれらのアルキル化反応を検討する過程において選択的な 1,2,4-*tri*-*alkylimidazole* への誘導に成功した。(第2,3章)



(9)



第1章において *thiol* は *nitron* に対して直接的な *nucleophile* とはならず、*nitron* 分子内のニトリルの窒素原子が *nucleophile* として働くことを考えたことから他の *nitrogen nucleophile* について検討し、*carboxamide* が *nitron* (3) に 1,3-付加することを明らかにし、反応機構およびスペクトルについて考察した。(第4章)

以上の反応がいずれも *nitron* (3) に特有であることから従来より行われている 1,3-*dipolar cycloaddition* を行ない芳香族 *nitron* との反応性の差異を比較検討した。(第5章)

謝 辞

本研究の実施にあたり終始御指導御鞭撻を賜りました恩師拵井雅一郎教授に心より感謝致します。

有益な御助言と御指導をいただきました佐用博照助教授、飯島千之博士、大森秀信博士、山内昌茂博士に深謝致します。また、実験に際し種々御便宜と御協力をいただきました大阪大学薬学部物理分析学教室の諸先輩ならびに教室員の皆様に感謝致します。

元素分析を御担当下さいました福田穰講師ならびに元素分析室のかたがた、核磁気共鳴スペクトルを測定して下さいました鈴木美代子博士に感謝致します。

本 論

第1章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide と Thiol との反応

第1節 2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthio- imidazole およびその同族体の生成

N-(1-Cyanobutyl)isobutylideneamine N-oxide (3a) と benzenethiol を 1:1.1 のモル比で混和し、室温下で反応させると 1-2週間後に 2-isopropyl-4(5)-propyl-5(4)-phenylthioimidazole (4a) が高収率(91%)で得られる。この反応は用いる nitron (3a) の融点(62-65°)以下での加温および触媒量のピペリジンの添加によって著しく加速され、通常 2-4日 で反応は完結する。

このような方法で得られた 2,4,5-三置換 imidazole (4) を Table I に示す。

Imidazole (4) の構造は以下に述べるような検討によって決定した。

生成物(4a)はマススペクトルおよび元素分析値から $C_{15}H_{20}N_2S$ の組成式で示される。この組成式は見かけ上 nitron (3a) と benzenethiol 両者の分子式を合計した $C_{15}H_{22}N_2SO$ より H_2O 1分子少ないため、nitron の 1,3-dipole としての性質および thiol の求核性を考えると、hydroxylamine 体(5)を経て cyanoimine (6) の生成が予想できる。

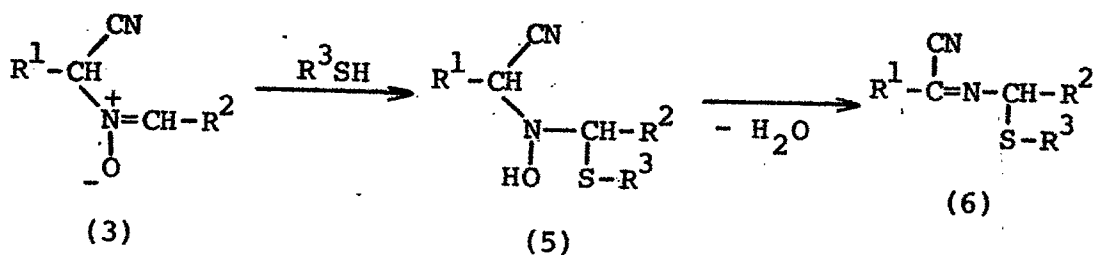
Table I

2,4,5-Trisubstituted imidazoles (4)

	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)	M.p. (°C)	Found (%)			Formula	Required (%)		
						C	H	N		C	H	N
(4a)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	Ph	91	155.0-155.5	69.55	7.7	10.95	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ S	69.3	7.75	10.8
(4b)	Pr ⁱ	Pr ⁿ	Ph		156.5-157.5	69.2	7.65	10.75				
(4c)	Pr ⁿ	Pr ⁿ	Ph		126.0-126.5	69.55	7.7	10.7				
(4d)	Pr ⁱ	Pr ⁱ	Ph		160.0-160.5	69.1	7.65	10.8				
(4e)	Pr ⁿ	Et	Ph		119.0-120.0	68.45	7.3	11.55	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ S	68.35	7.4	11.4
(4f)	Pr ⁱ	Et	Ph		125.0-127.0	68.2	7.15	11.15				
(4g)	Et	Pr ⁿ	Ph		163.5-164.5	68.6	7.55	11.5				
(4h)	Et	Pr ⁱ	Ph		181.5-182.5	68.35	7.35	11.6				
(4i)	Pr ⁱ	Me	Ph		164.5	67.25	6.95	12.2	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S	67.3	6.95	12.05
(4j)	Et	Et	Ph		159.5-161.5	67.35	6.9	11.85				
(4k)	Me	Pr ⁿ	Ph		188.5-189.5	67.1	6.85	12.0				

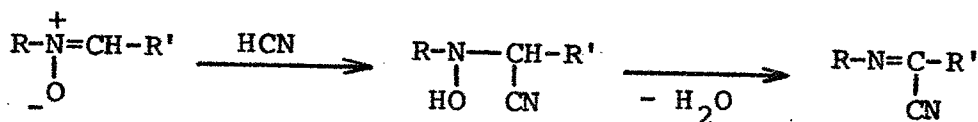
(4l)	Me	Pr ⁱ	Ph		201.5-203.5	67.5	6.9	11.85				
(4m)	Et	Me	Ph		166.5-167.0	66.2	6.5	12.9	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ S	66.05	6.45	12.85
(4n)	Pr ⁱ	(CH ₂) ₁₀ CH ₃	Ph		96.0-97.0	74.05	9.9	7.5	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ S	74.15	9.75	7.5
(4o)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	p-MeC ₆ H ₄	81	165.0-166.0	70.15	8.0	10.25	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ S	70.05	8.1	10.2
(4p)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	o-MeC ₆ H ₄	75	148.0-148.5	70.7	7.95	10.0				
(4q)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	p-ClC ₆ H ₄	86	178.5-180.0	61.05	6.55	9.5	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ S	61.15	6.5	9.5
(4r)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	p-MeOC ₆ H ₄	81	167.0-167.5	66.4	7.8	9.9	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ OS	66.25	7.65	9.65
(4s)	Pr ⁿ	Pr ⁿ	p-O ₂ NC ₆ H ₄	95	193.5-194.0	58.95	6.25	13.6	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	59.05	6.3	13.8
(4t)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	C ₁₀ H ₇ (α)	88	184.5-185.0	73.5	7.05	9.05	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ S	73.6	7.15	9.05
(4u)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	C ₁₀ H ₇ (β)	28	182.0-183.5	73.5	7.2	8.9				
(4v)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	C ₄ H ₃ S (2-)*		133.0	58.7	7.05	10.25	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ S ₂	58.7	6.8	10.55
(4w)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	CH ₂ Ph	18	88.0-89.0	69.75	8.0	10.0	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ S	70.05	8.1	10.2
(4x)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	Et	9	121.0-121.5	62.2	9.45	12.9	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ S	62.25	9.5	13.2
(4y)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	n-Bu	11	(131-140/0.08 mmHg)							

* 2-Thienyl.



Scheme 3

芳香族 *nitron*e とシアン化水素との塩基触媒存在下における付加反応でも、これと類似の機構によって *cyanoimine* が生成すると報告されている。¹⁶⁾



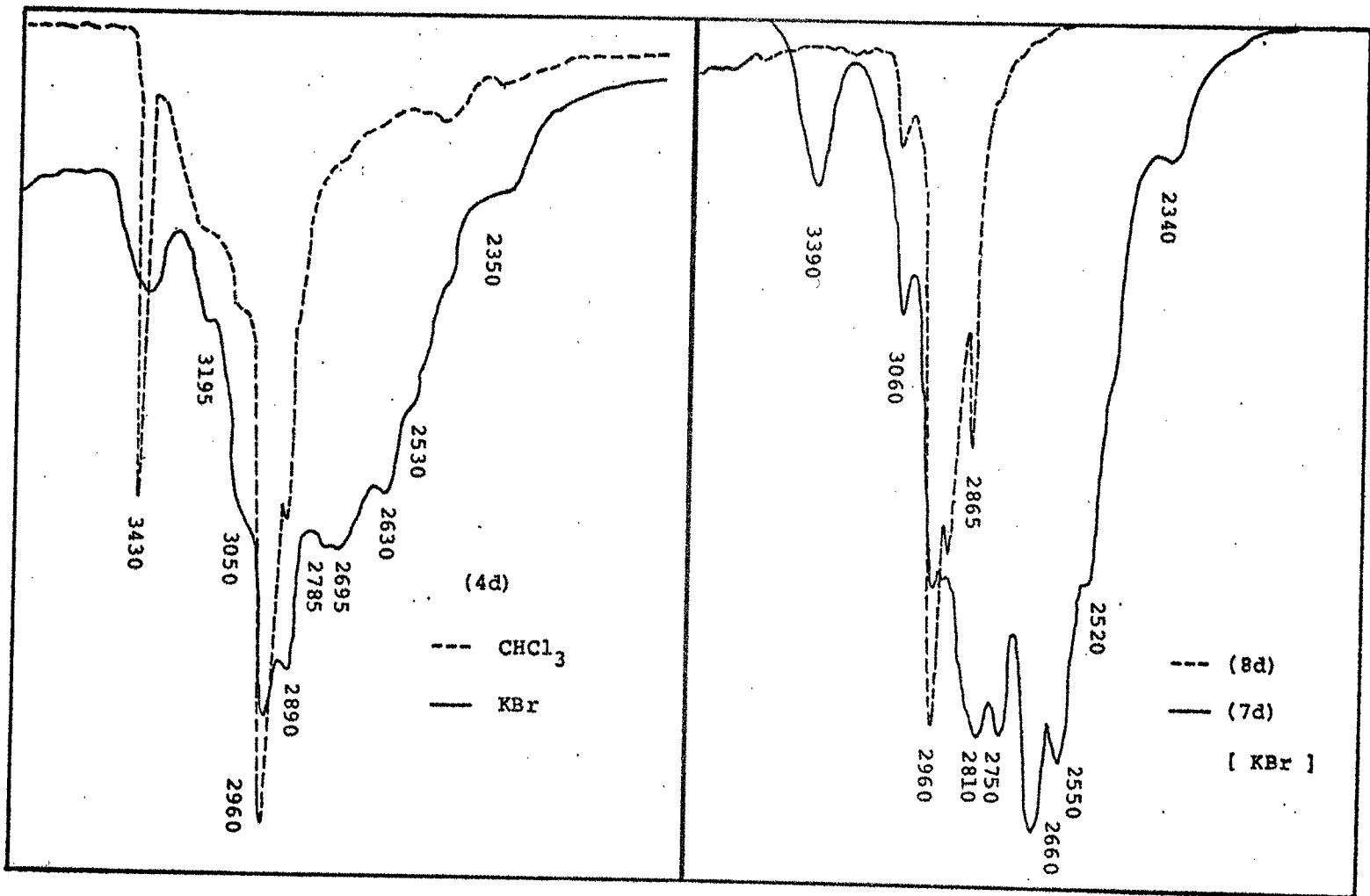
Scheme 4

しかし、(4a)は HCl および NaOH 水溶液と還流しても加水分解をうけないほど安定な化合物で、前者との処理ではモノ塩酸塩(7a)を与える。加水分解処理に対するこのような安定性は *cyanoimine* のような系には考えられないことである。

(4)の IR スペクトル (Figure 1 参照) には、(3) に存在したニトリル基の吸収 (2240 cm^{-1}) は認められず、 $3200 - 2300 \text{ cm}^{-1}$ (KBr) に一連の特異的な強い、幅広い吸収帯がみられる。この吸収は溶液中 (2% CHCl_3) では認められず、かわって 3430 cm^{-1} 付近に鋭い単一の吸収を示す。塩酸塩(7a)、(7d)は $2850 - 2550 \text{ cm}^{-1}$ 領域に対応する *free amine*, (4a)、(4d) より

Figure 1

I.r. spectra of substituted imidazoles (cm^{-1})



強度の強いアンモニウム吸収帯を示すほか、 $\text{C}=\text{NH}^+$ を示唆する二つの吸収を $1730, 1615 \text{ cm}^{-1}$ 付近に示す (KBr)。 (4d) はヨードメチルでメチル化すると、モノメチル体 (8d) を与え、この IR スペクトルは原料 (4d) において観察された $3200-2300 \text{ cm}^{-1}$ (KBr)、 3430 cm^{-1} (2% $\cdot \text{CHCl}_3$) の吸収を全く示さない。したがって、生成物 (4) は *cyanoimine* (6) ではなく、NH および $=\text{N}$ 結合を有す安定な化合物であろう。

ニトリル基が反応に関与していること、および (4) の IR スペクトルが *imidazole* に対して報告されている現象^{17), 18), *} とよく対応することから次のような 2,4,5-三置換 *imidazole* を推定した。

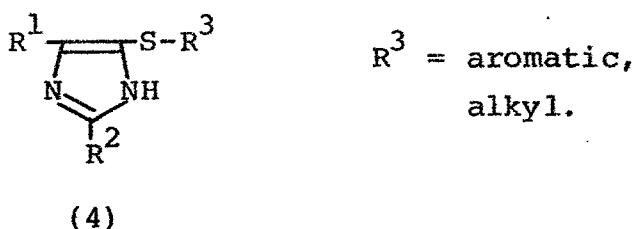
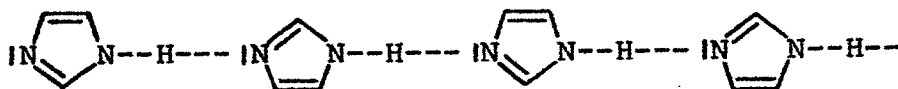


Figure 2

* *Imidazole* 分子は結晶状態または非極性溶媒中高濃度において次のようにいくつかの分子間で水素結合していることが知られている。IR スペクトルでこの水素結合は $3200-2200 \text{ cm}^{-1}$ 付近に認められる。



(4a) の UV スペクトルは 203 と 238 nm に benzene-thiol¹⁹⁾ [λ_{\max} 207 ($\log \epsilon$ 4.11) と 236 nm (4.00)] より強い極大吸収を示すほか 246 nm 付近に shoulder を持っている (Table II)。これらの濃色および深色現象は明らかに phenylthio-系と相互作用を有す他の発色団の存在を示唆する。Imidazole²⁰⁾ は 210 nm に $\log \epsilon$ 3.7 の極大吸収を持っている。また、4(5)-methyl-2-methylthioimidazole²¹⁾ は 250 nm に $\log \epsilon$ 3.5 の吸収を有す。すなわち、スルフィド結合の導入によって imidazole ring の π - π^* 遷移は約 40 nm 長波長へ移動している。したがって、スルフィド結合を介して二つの共役系が結合した推定構造は UV スペクトルの結果を満足する。

さらに Table III に示した NMR スペクトルデータもこの構造を支持する。(4a) のスペクトルは a; τ 7.45 (triplet, 2H), b; 8.43 (multiplet, 2H), c; 9.20 (triplet, 3H), d; 7.03 (septet, 1H), e; 8.76 (doublet, 6H), 2.8-3.2 (aromatic, 5H) のシグナルを与えた。 τ 7.03 における spin-decoupling の結果 d は τ 8.76 (e) とのみ coupling していることがわかった。また、全ての化合物について D₂O 処理で消失する NH プロトンを認めた。

(4d) は過酸化水素もしくは過酢酸で酸化すると容易に対応するスルホキミド (10d)、スルホン (11d) へ変換でき、IR スペクトルにおいて $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ に基づく吸収をそれぞれ 1021 cm^{-1} および 1142 、 1301 cm^{-1} に

示した。(4m) を Raney nickel で脱硫し(9m) に導き、その修酸塩を既知の方法によつて得に標品²²⁾と

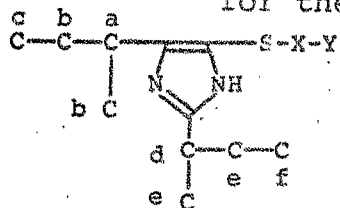
Table II

U.v. spectra of 2,4,5-trisubstituted imidazoles (4) in ethanol.

	$\lambda_{\max.}$ nm	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max.}$ nm	$\log \epsilon$	$\lambda_{\max.}$ nm	$\log \epsilon$
a)	203	4.40	238	4.16	246	4.13*
b)	203	4.37	238	4.13	249	4.11*
c)	203	4.41	238	4.17	248	4.13*
d)	206	4.30	238	4.15	247	4.13*
e)	206	4.32	239	4.16	249	4.12*
f)	206	4.32	238	4.18	248	4.15*
h)	206	4.31	238	4.16	247	4.13*
i)	206	4.32	238	4.11	246	4.09*
m)	207	4.32	239	4.12	249	4.08*
o)	205	4.41	241	4.20	251	4.14*
p)	207	4.48	238	4.15	248	4.11*
q)	209	4.26	254	4.25		
r)	203	4.36	243	4.21	255	4.03*
s)	218	4.31	330	4.15		
t)	221	4.76	237	4.37*	301	3.93
u)	217	4.68	249	4.72	284	4.08
v)	222	4.13	262	3.80		
w)	215	4.21	253	3.68		
x)	218	4.01	240	3.76*		

* Shoulder.

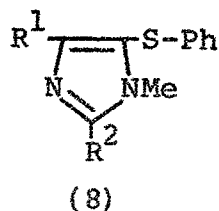
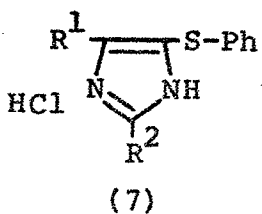
Table III

Chemical shifts (τ values) and coupling constants (Hz)
for the imidazoles (4) in CDCl_3 X=phenyl ring, $-\text{CH}_2-$ in (4w) and (4x)

Y=substituent

	a	b	c	d	e	f	X	Y	NH	J_{ab}	J_{bc}	J_{de}	J_{ef}
(4a)	7.45	8.43	9.20	7.03	8.76		2.8-3.2		-1.11	7.5	6.9	7.1	
(4b)	6.83	8.82		7.40	8.37	9.14	2.8-3.1		-0.27	7.0		7.4	6.9
(4c)	7.41	8.40	9.18	7.40	8.39	9.14	2.8-3.1		-0.86	7.2	6.8	7.4	6.9
(4d)	6.82	8.78		6.97	8.72		2.8-3.1		0.39	7.0		7.0	
(4e)	7.44	8.44	9.19	7.41	8.82		2.8-3.1		0.60	7.5	6.9	7.6	
(4f)	6.86	8.83		7.39	8.83		2.8-3.2		-1.12	6.9		7.6	
(4g)	7.35	8.86		6.98	8.73		2.8-3.1		0.89	7.5		7.2	
(4i)	6.83	8.84		7.75			2.8-3.1		0.30	7.0			
(4m)	7.39	8.89		7.71			2.8-3.0		0.98	7.5			
(4o)	7.42	8.43	9.17	7.01	8.73		3.07	7.73	0.74	7.5	6.8	7.0	
(4p)	7.46	8.44	9.19	7.03	8.75		2.9-3.5	7.68	1.40	7.3	6.8	7.0	
(4q)	7.43	8.44	9.18	6.99	8.74		2.83, 3.09		-0.34	7.5	6.9	7.1	
(4r)	7.40	8.44	9.16	7.00	8.74		2.97, 3.25	6.28	0.51	7.5	7.0	7.2	
(4s) *							1.97, 2.94		3.9				
(4t)	7.47	8.52	9.24	7.06	8.81		1.6-3.2		-0.12	7.5	7.0	6.9	
(4u)	7.38	8.41	9.14	6.96	8.72		2.2-3.0		2.0	7.4	6.8	7.0	
(4v)	7.30		9.11	7.10	8.74		2.7-3.2		0.63	7.4	7.0	7.1	
(4w)	7.62		9.15	7.01	8.75		6.18			7.6	6.9	7.2	
(4x) †	7.41	8.40	9.06	6.99	8.69		7.35		-2.1	7.2	6.8	6.9	

* Only slightly soluble in CDCl_3 .† In CCl_4 .



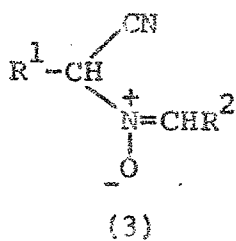
a); $\text{R}^1 = \text{Pr}^n, \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

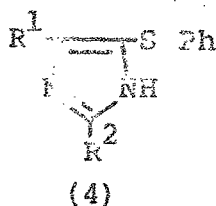
d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

HCl

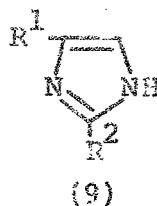
MeI



PhSH

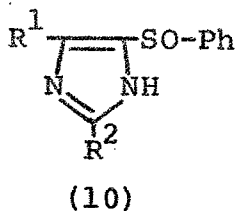


Raney Ni

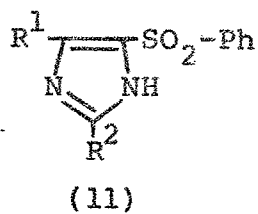


m); $\text{R}^1 = \text{Et},$
 $\text{R}^2 = \text{Me}$

H_2O_2
or
 AcO_2H



d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$



d); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Pr}^i$

Scheme 5

混融および IR スペクトルの比較によって同定し、最終的に (4) の構造の正しいことを明らかにした。

本節において行なった反応を Scheme 5 に整理して示す。

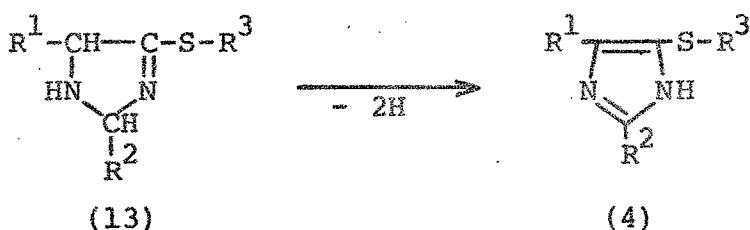
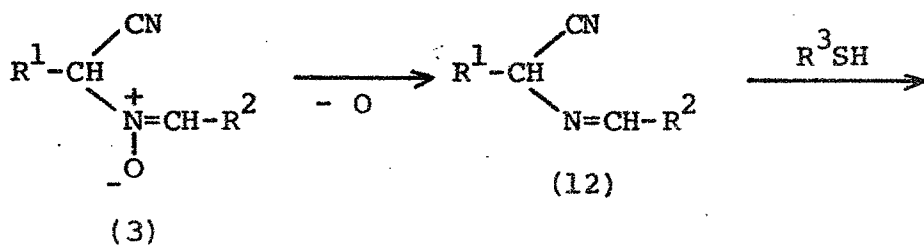
第2節 反応機構に関する考察

Thiol と nitron (3) の反応は第1節に述べたように nitron (3) の融点以下での加温およびピペリジン触媒により著しく加速される。反対に nitron の融点以上の加温、酸の添加は著しく imidazole (4) の生成を妨げる。エタノール、ジオキサソラン、ベンゼンなどの溶媒の使用も反応を著しく妨げるため合成的な有用性はないが、生成する imidazole (4) の収率は用いた溶媒の極性の減少にともなって低下する。

UV、可視光の照射および azobisisobutyronitrile などラジカル源の添加による反応の促進は全くみられない。これらの結果は、imidazole (4) の生成がイオン反応であることを示唆する。また、用いる thiol の種類も反応の収率に大きな変化を与えた。すなわち、脂肪族 thiol は芳香族 thiol と比べ大きな pK_a 値を有することが知られているので求核性は前者の方が大きいと考えられる。^{23), 24)} しかし、第1節 Table I に掲げたごとく脂肪族 thiol を用いる反応は芳香族 thiol の場合に比べピペリジンを触媒として用いても非常に収率が劣る。

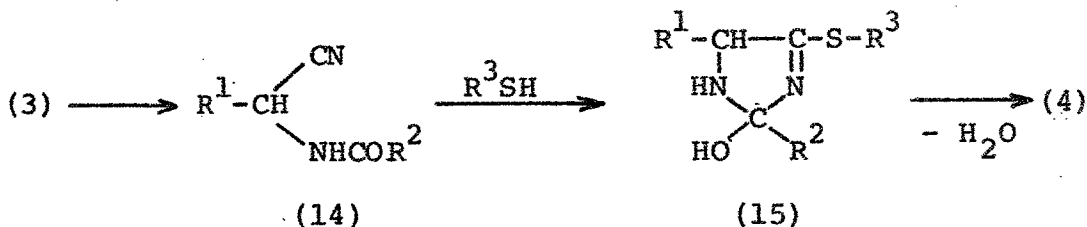
以上の現象を説明するため次に述べる三つの反応経路について検討した。

Route 1: nitron (3) が thiol によって脱酸素を受け中間体として azomethine を生成する。



Scheme 6

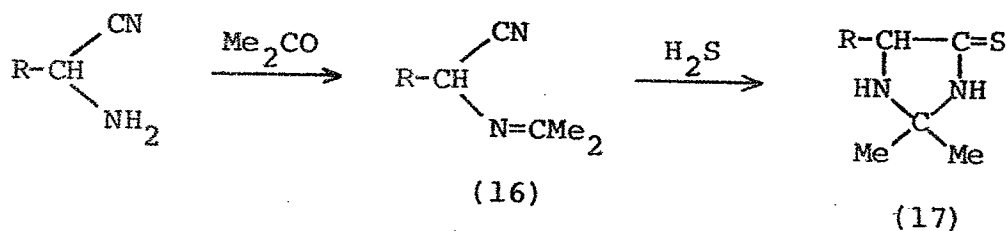
Route 2: nitron (3) が転位して中間体として amide を生成する。



Scheme 7

Route 3: nitron に特有な反応 (Scheme 10)。

nitrononeはイオウ¹⁴⁾や二酸化イオウ¹⁵⁾などによって脱酸素をうけ azomethine を生成することが知られている。また、広義の意味では nitronone と考えられる pyridine N-oxide が benzenethiol によって脱酸素をうける¹⁶⁾。さらに、aminoacetonitrile、硫化水素、アセトンから imidazolidinethione (17) を生成する反応において Route 1 と同様な機構が考えられ、中間体として azomethine (16) が単離されている。²⁵⁾



Scheme 8

しかし、著者の行なった反応条件下で (13) の脱水素が起る可能性は非常に低い。N-propylidene- α -cyano-propylamine (12; R¹=R²=Et) を別途合成し benzenethiol との反応を行なったが対応する imidazole (4j) は得られなかった。

aldonitronone は光、熱、あるいはリンやイオウの化合物などによって amide に転位することが知られている¹⁷⁾ことから、2-acetaminobutyronitrile²⁶⁾ (14; R¹=Et, R²=Me) を既知の方法により合成し、benzenethiol との反応を行なったが対応する imidazole (4m) は得られなかった。

したがって Route 1, 2 は除外される。

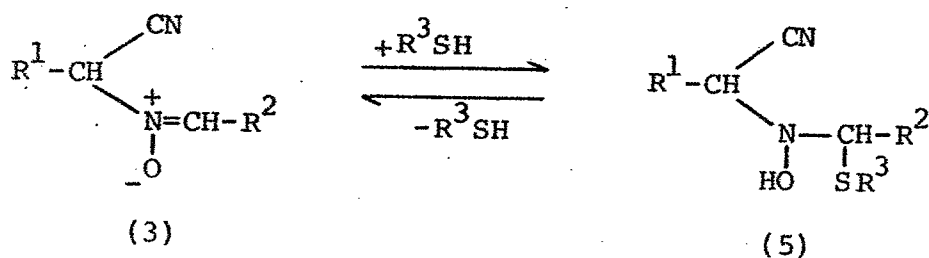
Nitron (3a) をやや過剰の *benzenethiol* と混合し IR スペクトルでその変化を追跡した (*liquid film* 法)。混合直後に 3400 cm^{-1} に強い幅広い吸収が出現する。6 日後頃から 1670 cm^{-1} に二重結合を示唆する中程度の強度の吸収が認められる。この吸収は *imidazole* (4a) の生成に伴って徐々に消失する。原料 *nitron* の 2240 cm^{-1} のニトリル吸収は混合物のスペクトルにおいてもかなり遅くまで同じ位置に観察されるが、吸収そのものが弱いため強度の変化は明らかでない。さらに反応が進むにつれてこの部分の吸収は生成する水などによって解析が困難となる。

脂肪族 *thiol* を用いた場合も混合物は 3400 cm^{-1} に強い、幅広い吸収を示す。この吸収は触媒量のピペリジンを添加する際には直ちに観察されるが添加しない場合はかなり出現が遅い。*Nitron* の $-\text{CH}=\text{N}-$ 結合に基づく 3060 、および 1590 cm^{-1} の特徴ある吸収は 3400 cm^{-1} の吸収が観察される際には完全に消失している。反応の初期に減圧で *thiol* を除くとほとんど定量的に *nitron* は回収される。

以上の観察から 3400 cm^{-1} の吸収は *nitron* (3) に対する *thiol* のプロトン化もしくは *hydroxylamine* 体 (5) の速い形成による水酸基の吸収と考えられる。

脂肪族 *nitron* の pK_a 値は $\text{H}_2\text{O}-\text{EtOH}$ (9:1) の系での測定では 2-4 の範囲にある。²⁷⁾ これに対して *benzenethiol* の pK_a はずっと値が大きく約 7 と報告されている。^{23), 24)} このように弱い酸である *thiol* が

nitronone のような弱い塩基に対してほとんど完全にプロトン化しているとする考え方は不合理である。それゆえ、この吸収は *nitronone* (3) と *thiol* の可逆的な遠い付加反応の結果形成される *hydroxylamine* 体 (5) の水酸基によるものであろう。

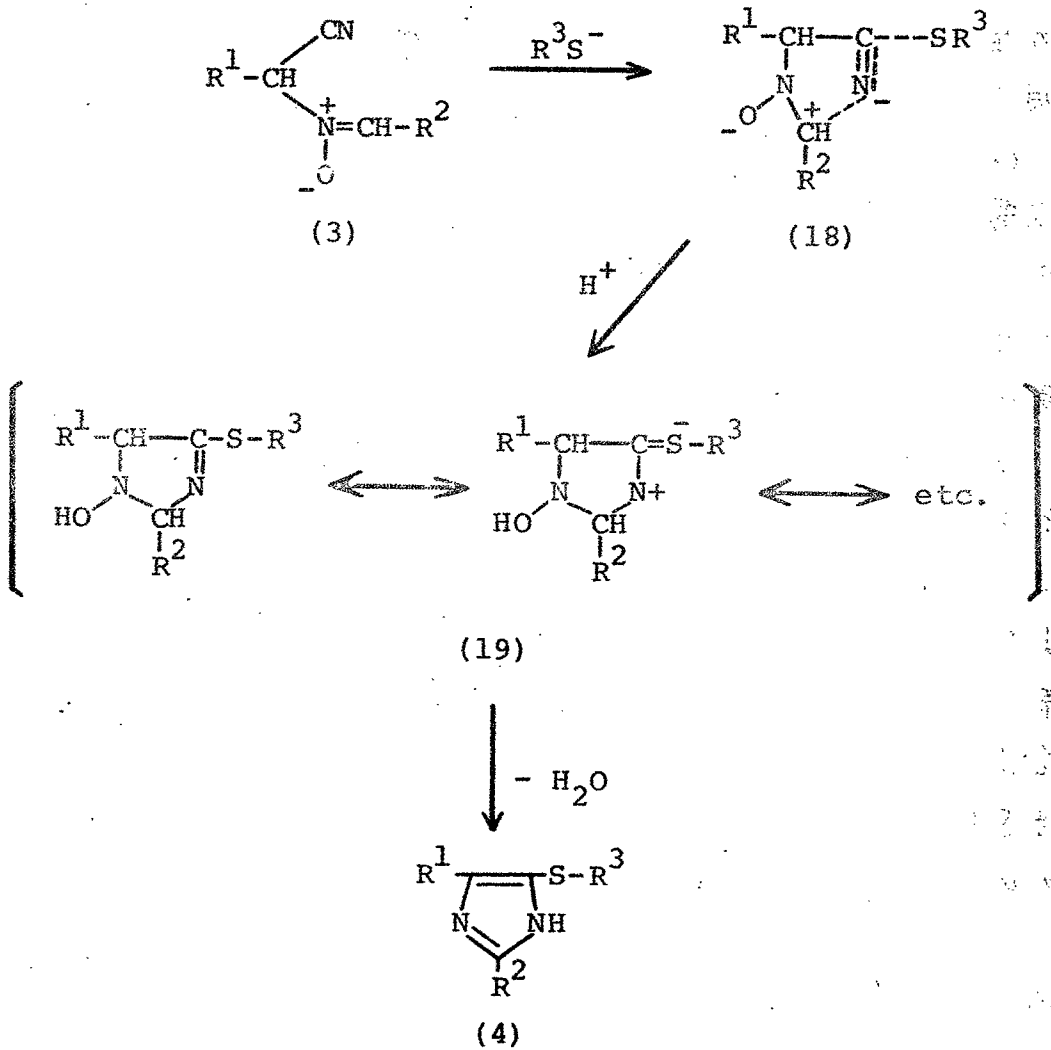


Scheme 9

最終生成物が *imidazole* (4) であることを考えると (5) は主反応経路の中間体とはなり得ず *thiol* の除去あるいは (4) が生成するに伴って容易に原料 *nitronone* を再成するものでなければならぬ。したがって、次の機構を提出する。すなわち:

thiolate anion の求核的な攻撃によって *nitronone* (3) のニトリル基は著しく分極を起し、窒素原子部分の求核性は増加する。その結果電子密度の低い *nitronone* の α -炭素部分へ Ritter-type の分子内求核付加反応が起り、生成した中間体 (19) はイオウ原子の 3d 軌道共鳴によって安定化されるであろう。このような不飽和結合との間のイオウ原子による 3d 軌道共鳴は *thiolester*²⁸⁾ の場合にも考えられている。また、このようなイオウ原子の寄与は N-CH-N 系の

プロトンの酸性を増加させ次の脱水反応を容易にするであろう。 R^3 が芳香環の場合はアルキル基の場合と比べ中間体(19)の共鳴系がのびて安定化すると考えらると芳香族 *thiol* と脂肪族 *thiol* との反応性の差異が理解できる。



Scheme 10

ピペリジンによる触媒効果は単に *thiol* の解離促進にとどまらず、積極的に中間体(19)の N-CH-N 系プロトンの引抜きと考える。 *Hydroxylamine* 誘導体の塩基によるこのような脱水反応は *N-aryl-N-(α -cyano-benzyl)hydroxylamine* の場合に観察されている。²⁹⁾

したがって、2,4,5-三置換 *imidazole* 誘導体(4)の生成は *Scheme 10* に示した機構によって最もよく説明される。

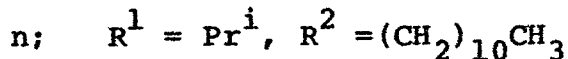
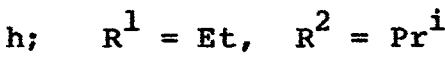
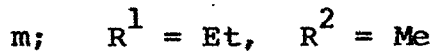
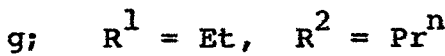
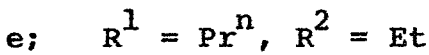
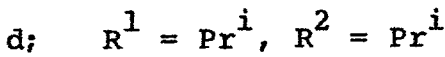
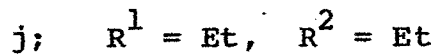
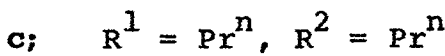
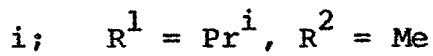
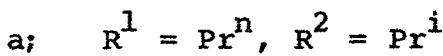
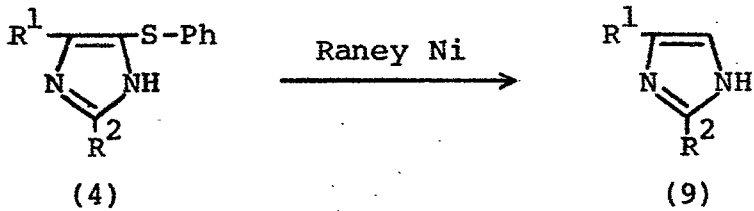
(4) を生成する反応条件のもとでは、ニトリル基を攻撃する *thiolate ion* は溶媒和されていない、いわゆる *naked ion* と考えられ非常に求核性が高いであろう。しかし、溶媒を用いる場合には *reactant* 自身の濃度が減少するほか種々考えられる溶媒和現象が(4)の生成反応の速度を減少させるであろう。すなわち、*protic solvent* は *thiolate ion* の溶媒和のほか *carbonium ion* をも強く溶媒和するのである。また、*aprotic nonpolar solvent* は *thiol* の解離を著しく低下させることも知られている。^{30), 31)} これらの溶媒効果はいずれも *thiolate ion* のニトリルへの求核性を低下させ、さらにニトリル基の窒素部分の *nitrene* の α -炭素原子上への求核性を低下させる。

ジメチルスルホキシド中での反応は *thiol* の酸化が起り *imidazole* (4) は生成しなかった。

第2章 2,4(5)-Dialkylimidazoleの合成

Imidazole ringの合成法は数多く確立されているにもかかわらず 2,4(5)-dialkylimidazole (9) に関する適当な合成法は見当らない。わずかに Windaus らによって 4(5)-alkylimidazole から数種類の (9) が得られているもののアルキル基の小さなものに限られているうえ収率が良くない。²²⁾

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) は無水アルコール中 Raney nickel (W-2) と数時間還流するだけで高収率(粗収率 80-90%) で(9) に導かれる。この方法の特長は R^1, R^2 に長いアルキル基を導入できる点と、原料となる(4)が第1章で述べたように高収率で安定に得られる点にある。得られた imidazole



Scheme 11

Table IV

2,4(5)-Dialkylimidazoles (9)

	B.p. (mmHg)	Yield(%)	Found			Formula	Required		
			C	H	N		C	H	N
9a)	(83.0-84.5)*	81	70.9	10.85	18.35	$C_9H_{16}N_2$	71.0	10.6	18.4
9c)	148-152(0.03-0.04)	49	54.6	7.35	11.7	$C_{11}H_{18}N_2O_4$ ¹⁾	54.55	7.5	11.55
9d)	(142-144)*	79	70.95	10.5	18.4	$C_9H_{16}N_2$	71.0	10.6	18.4
9e)	152-155(3)	83	52.35	7.3	12.2	$C_{10}H_{16}N_2O_4$ ²⁾	52.6	7.05	12.25
9g)	(66-67)*	60	53.1	7.0	12.2	$C_{10}H_{16}N_2O_4$ ³⁾			
9h)	(117.5-119.0)*	74	69.3	10.15	20.2	$C_8H_{14}N_2$	69.5	10.2	20.25
9i)	(111.5-112.5)*	77	67.85	9.75	22.35	$C_7H_{12}N_2$	67.7	9.75	22.55
9j)	153-160(4)	64	50.35	6.45	13.0	$C_9H_{14}N_2O_4$ ⁴⁾	50.45	6.6	13.1
9k)	141-145(4)	66	50.75	6.6	13.0	$C_9H_{14}N_2O_4$ ⁵⁾			
9l)	(124-126)*	75	67.65	9.7	22.3	$C_7H_{12}N_2$	67.7	9.75	22.55
9m)	128-131(1)	56	48.0	6.05	13.95	$C_8H_{12}N_2O_4$ ⁶⁾	48.0	6.05	14.0
9n)	150-155(0.03-0.04)	89	77.3	12.15	10.35	$C_{17}H_{32}N_2$	77.2	12.2	10.6

1) Oxalate, m.p. 104-106°. 2) Oxalate, m.p. 110-111°. 3) Oxalate, m.p. 122.0-123.5°.

4) Oxalate, m.p. 90-91°. 5) Oxalate, m.p. 158.5-159.0°. 6) Oxalate, m.p. 140-141°.

* melting point

(9) を Scheme 11 および Table IV に示す。

(9) は常法により容易に修酸塩を与えるが、塩酸塩および他の有機酸塩へは生成塩の強い吸湿性のため誘導精製を断念した。(9) の IR スペクトル (KBr) は 3200-2300 cm^{-1} に水素結合性 NH の強い幅広い吸収を与えるほか 1600-1580 cm^{-1} に二重結合による中程度の 2 本の吸収 (一方が他方の *shoulder* となる場合もある) を示す。UV スペクトルはエタノール中 213-216 nm に $\log \epsilon$ 3.83-3.89 の極大吸収を示し、置換基の種類による波長および分子吸光係数の著しい変化はない。

Table V N.m.r. and u.v. spectral data for (9)

	UV		NMR [in CCl_4 ; τ (J/Hz)]		
	$\lambda_{\text{max.}}$ nm	$\log \epsilon$	=CH	2-Me	4(5)-Me
9a)	216	3.86	3.52 br(s)		
9c)	214	3.86	3.51 br(s)		
9d)	213	3.89	3.50 br(s)		
9e)	215	3.86	3.51 br(s)		
9g)	214	3.89	3.51 br(s)		
9h)	215	3.86	3.50 br(s)		
9i)	214	3.83	3.55 (d, 1.0)	7.69 (s)	
9j)	215	3.88			
9k)	215	3.89	3.52 (q, 1.2)		7.88 (d)
9l)	214	3.89	3.51 br(s)		7.89 (s)
9m)	213	3.83	3.53 (t, 1.0)	7.73 (s)	
9n)	214	3.87	3.51 br(s)		

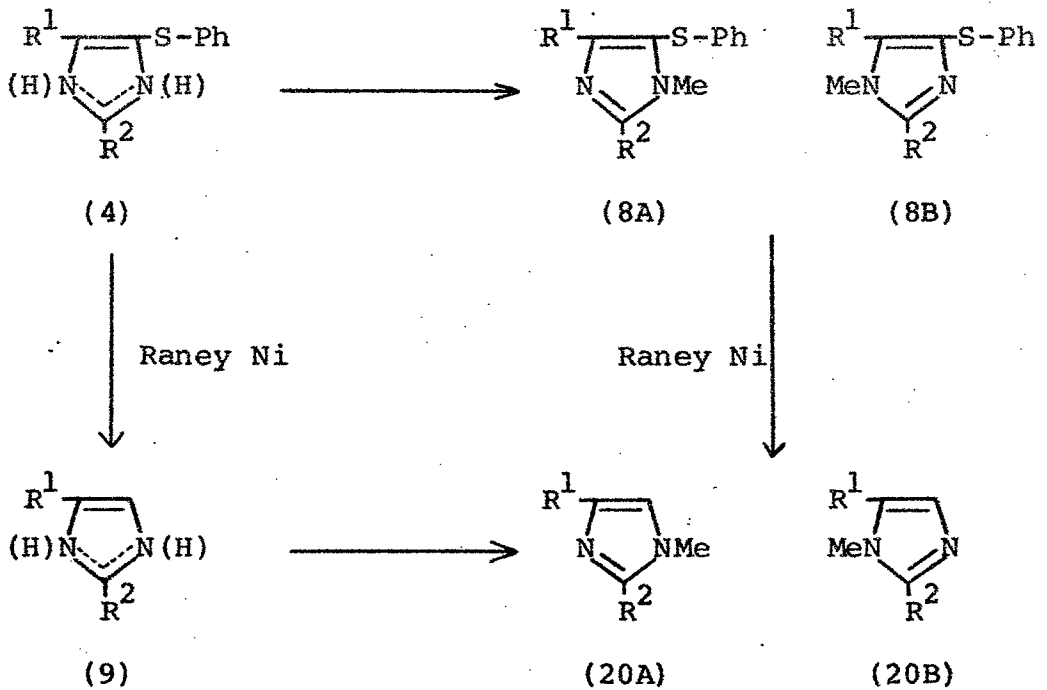
NMRスペクトルは τ 値でマイナスの低磁場に D_2O 添加により消失する NH プロトンの幅広い *singlet* を示すほか、*ring* プロトンのシグナルを τ 3.50-3.55 に示す。後者のシグナルは R^1 のプロトンと弱く *coupling* (*allyl coupling*) するため一般にやや幅広い *singlet* となる。

第3章

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole および 2,4(5)-Dialkylimidazole の N-アルキル化反応

Imidazole誘導体の N-アルキル化に関する研究は数多い。³²⁾ Imidazoleは互変異性体として存在しているため、非対称な imidazole 誘導体の N-アルキル化反応は二種の異性体を与える可能性を持っている。

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) から 1,2,4(5)-trialkylimidazole を得る方法として二つの経路が考えられる。この場合 imidazole (4) および



Scheme 12

(9) は共に非対称であるため N-メチル化により異性体 (8A)、(8B) および (20A)、(20B) を与えることが予想され、それぞれの経路からの N-アルキル体の生成比を調べることは反応論的観点から大変興味深い。

第1節 2,4(5)-Dialkylimidazole の N-アルキル化反応

2,4(5)-Di-isopropylimidazole (9d) をメタノール中無水炭酸カリウムの存在下ヨードメチルと室温で3日反応させると N-メチル体 (20d) が得られる。このものは t.l.c. で one spot であるが、NMR スペクトルにおいて二種の N-メチルシグナル (τ 6.53, 6.58) および二種の ring プロトンシグナル (τ 3.74, 3.56) を与える。Ring プロトンの積分比から二つの N-アルキル体が 4:1 の比で生成していることが明らかになった (Figure 3 参照)。

(9d) のアルキル化を置換基の立体効果から考察すると、二つのイソプロピル基の立体障害のために 2,4-di-isopropyl-1-methylimidazole (20dA) の生成が 2,5-di-isopropyl-1-methylimidazole (20dB) の生成より有利であろうと思われる。さらに今までに報告されている非対称な alkylimidazole の NMR データ^{(15), (33)*} を比較すると次の結論が導かれる。すなわち N-アルキル化によって imidazole の ring プロトンは高磁場にシフトする。その際、導入されたアルキル基の位置に近い方

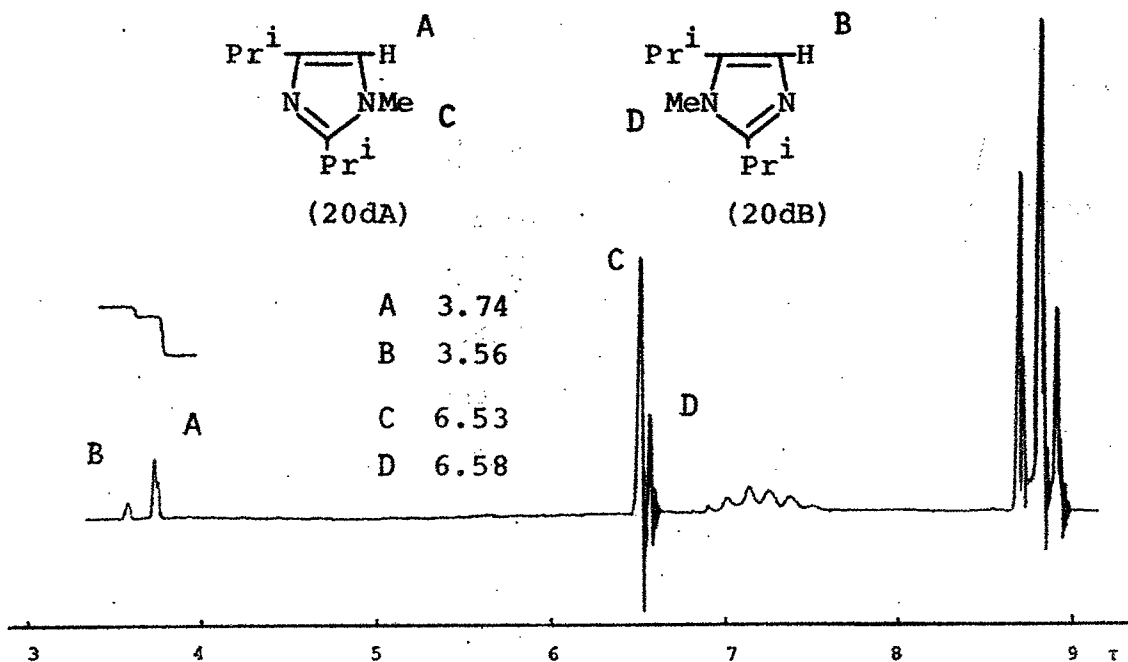
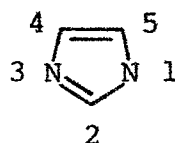


Figure 3. N.m.r. spectrum of the methylate product of (9d) (in CCl_4)

* Chemical Shifts (τ) of Imidazoles



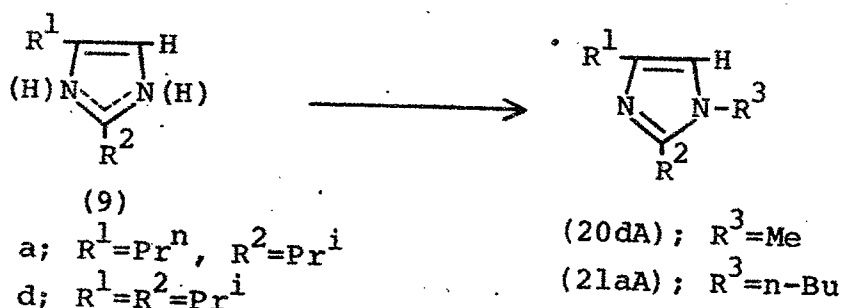
	4-H	5-H	1-CH ₃
2-Methyl-	3.04	3.04	—
1,2-Dimethyl-	3.21	3.27	6.48
1,4-Dimethyl-	—	3.47	6.51
1,5-Dimethyl-	3.36	—	6.58
1-Methyl-4-nitro-	—	2.13	6.10
1-Methyl-5-nitro-	1.91	—	5.95

の ring プロトンがより高磁場へシフトする。

(9d) の ring プロトンは τ 3.50 にシグナルを与えるから、N-アルキル化によってより高磁場シフトする ring プロトンは主生成物のプロトン (τ 3.74) である。

したがって、主生成物は 2,4-di-isopropyl-1-methylimidazole (20dA) で副生成物は 2,5-di-isopropyl-1-methylimidazole (20dB) である。

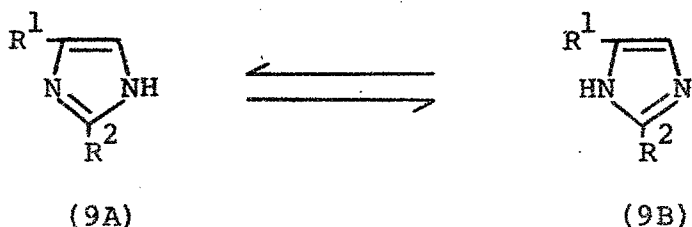
このアルキル化反応は還流の条件下に行なうと N-アルキル体はほとんど得られず、四級アンモニウム塩と思われる化合物を与える。この化合物はクロロホルムおよび水に可溶であるが、再結晶によって精製することができなかつたためこれ以上の精査は行なわなかつた。アルキル化剤として *n*-butyl iodide を用いると (9a) は選択的にブチル化され (21aA) のみを与える。また、Brossi らの方法³⁴⁾ にしたがって (9d) をナトリウム塩にしてからのメチル化およびジメチル硫酸によるメチル化も選択的に (20dA) のみを与えた。



Scheme 13

4(5)-Nitroimidazoleのアルキル化の機構に関して次の報告がある。³⁵⁾ アルキル化の方向と比はimidazoleの互変異性体比によって決り、この比はring上の置換基の電子的効果によって決定される。*

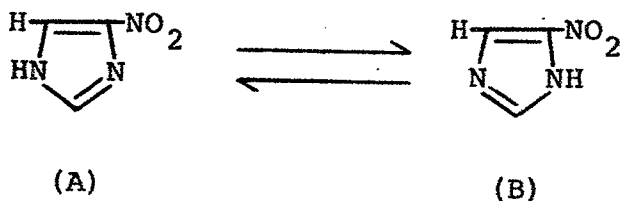
2,4(5)-Dialkylimidazole (9) にこの理論を適用すると安定な種は(9A)である。しかし、先に述べた種



Scheme 14

々のアルキル化反応の結果はこのような電子的効果のみから解釈することはできない。電子的効果をはるかに上まわる立体効果が働いていると考えられる。

* 4(5)-nitroimidazole はニトロ基の電子吸引効果のため置換基に対して近い方の窒素原子は遠い方の窒素原子より塩基性が低く安定な種は(A)となる。したがってアルカリ性条件下でのアルキル化はニトロ基に対して遠い方の窒素原子上に起り(S_E2cB 機構)、中性および酸性では近い方の窒素原子上に起る(S_E2' 機構)。



すなわち、アルキル化剤の大きさがN-アルキル化の方向を決定していると解釈できる。そこで、(9)における置換基R¹の立体障害がどの程度生成するN-メチル体の混合比に影響を与えているか(20)のringプロトンのNMR積分比を用いて検討した。得られた結果をTable VIに示す。

生成したN-メチル体はいずれも(20A),(20B)の混合物で主生成物は前者である。したがって、確かにR¹の立体障害は大きく作用している。しかし、R¹の大きさの増加と主生成物(20A)の生成量の増加との間には全体としてみた場合、予想したような単純な比例関係は得られなかった。その原因としては異性体のring

Table VI

Compositions of the mixtures resulting from methylation of compounds (9) with methyl iodide-potassium carbonate

(9)	R ¹	R ²	(20A) (%)	(20B) (%)
a)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	89	11
c)	Pr ⁿ	Pr ⁿ	94	6
d)	Pr ⁱ	Pr ⁱ	78	22
e)	Pr ⁿ	Et	88	12
h)	Et	Pr ⁱ	87	13
i)	Pr ⁱ	Me	ca. 100	Trace
j)	Et	Et	94	6
l)	Me	Pr ⁱ	72	28
m)	Et	Me	85	15

プロトンの *chemical shift* が直接するため積分比が正確に見積れないことおよび N-メチル体の単離操作等が考えられる。

第 2 節 2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole の N-アルキル化と選択的な 1,2,4-Trialkylimidazole への変換

第 1 章でも少し触れたが、2,4(5)-dialkyl-1-methyl-5(4)-phenylthioimidazole (8) は 2,4(5)-dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) をヨードメチル-炭酸カリウムによってメタノール中還流して得られる。(8d) の NMR スペクトル (CCl_4) は N-メチル基によるシグナルを δ 6.64 (singlet) に与える。したがって N-アルキル化が選択的に進行していることを予想した。室温下でこのアルキル化反応を行っても生成物の NMR スペクトルは全く変わらないが (8) の生成は遅く収率も悪くなる。

ところで、Pyman らは 4(5)-methylimidazole をメチル化して得た 1,4-dimethyl 体と 1,5-dimethyl 体の混合物を蒸留によって分離している³⁶⁾ が imidazole 誘導体の選択的なアルキル化に関しては 2-methyl-4(5)-nitroimidazole の場合^{34), 37), 38)} を除くとほとんど報告がないと思われる。

(8d) はエタノール中 Raney nickel と数時間還流することにより高収率で N-メチル体 (20) を与え、その NMR

スペクトル(CCl_4)は予想通り単一物であることを示した。すなわち、(20d)の場合N-メチルシグナルは τ 6.53 (s)に、ringプロトンはR'と *allyl coupling* を示して3.74 (d.)に観察され、これらの値は第1節で述べた主アルキル体(20dA)のスペクトルと完全に一致した。したがって、(4d)のメチル化は選択的に起り(8dA)を与えたことになる。この方法で得られた2,4-dialkyl-1-methylimidazoleのNMRデータおよび元素分析値をTable VII および Table VIII に示す。

(9)のメチル化が混合物を与えたのに対し、5(4)位に関しては少くとも(9)より立体的に組み合わせが予想される(4)が選択的なメチル化をうけているという疑問を解明するためにさらに次の検討を行なった。

Table VII

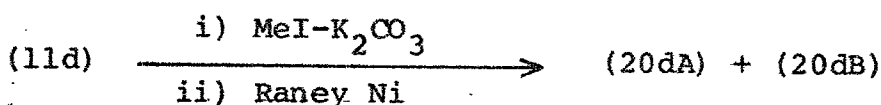
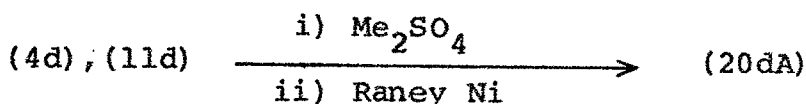
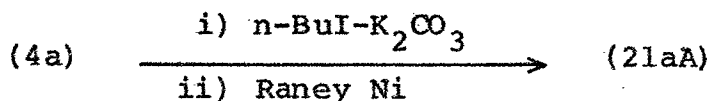
N.m.r. spectral data for 1-methyl-2,4-dialkylimidazoles (in CCl_4 ; τ values; J/Hz in parentheses)

(20A)	=CH	N-Me	2-Me	4-Me
a)	3.73 (t, 0.9)	6.53 (s)		
c)	3.70 (t, 0.7)	6.55 (s)		
d)	3.74 (d, 1.0)	6.53 (s)		
h)	3.73 (t, 1.0)	6.52 (s)		
i)	3.70 (d, 1.0)	6.56 (s)	7.81 (s)	
j)	3.71 (t, 1.0)	6.54 (s)		
l)	3.74 (q, 1.0)	6.53 (s)		7.97
m)	3.74 (t, 1.0)	6.63 (s)	7.88 (s)	(d, 1.0)

Table VIII

1-Methyl-2,4-dialkylimidazoles (20A)

B.p. (mmHg)	Yield (%)	Found			Formula	Picrate			M.p.
		C	H	N		C	H	N	
a) 105-115° (9)	87	48.1	5.25	17.5	$C_{16}H_{21}N_5O_7$	48.6	5.3	17.7	88-89°
c) 95-100 (3)	93	48.7	5.35	17.5					95-95.5
d) 120-130 (15)	90	48.65	5.5	17.65					155-157
h) 110-115 (10)	84	47.3	4.95	18.25	$C_{15}H_{19}N_5O_7$	47.25	5.0	18.35	130-131
i) 115-120 (20)	87	45.95	4.75	18.8	$C_{14}H_{17}N_5O_7$	45.75	4.65	19.05	112-114
j) 110-114 (10)	81	46.1	4.6	18.85					99-100
l) 115-123 (30)	94	45.7	4.7	18.85					144-145
m) 113-115 (20)	73	44.3	4.3	19.65	$C_{13}H_{15}N_5O_7$	44.2	4.3	19.85	127-128



Scheme 15

(4a) をメタノール中 *n*-butyl iodide - 炭酸カリウムで *N*-メチル化(約10%)したのち Raney nickel で脱硫すると90%の収率で(21aA)が得られる。また、(4d)をジメチル硫酸でメチル化後 Raney nickel で脱硫すると約24%の収率で(20dA)が得られる。立体効果の大きなアルキル化剤を用いるこの二つの反応は、ヨードメチル-炭酸カリウムを用いるメチル化と比べ収率が悪くなるが、第1節で述べた対応する(9)のアルキル化と比べるとむしろ良好である。そこで5(4)位の電子的効果が(4d)とは逆に作用し(電子吸引的に働く)、かつ立体障害も大きいと思われる(11d)をヨードメチル-炭酸カリウムでメチル化したのち脱硫すると93:7の割合で(20dA)と(20dB)の混合物が得られた。しかし、ジメチル硫酸を用いる場合は(20dA)のみが得られた。したがって、この場合でも4(5)-nitroimidazoleのアルキル化に対して提出された機構は上の結

果を説明するに十分でない。

ヨードメチルを用いる際反応が高収率で進行することおよびスルフィド結合が電子供与基として働いていると考えることにより次の機構を提出する。



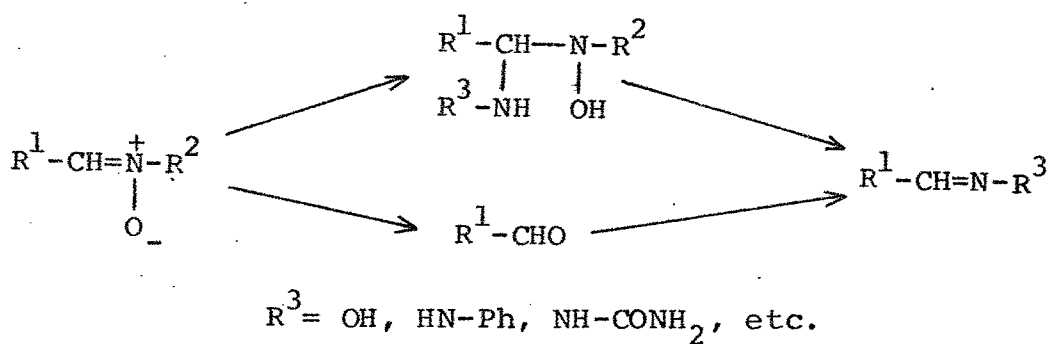
Figure 4

すなわち、(4)のスルフィド結合は *imidazole ring* に対し電子供与基として働き、自身はプラスに荷電して分極した *alkyl halide* のハロゲン部分を引っつけ五員環遷移状態 (22) を経てスルフィド結合に近い窒素原子上に選択的なアルキル化が起る。

第4章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide と Carboxamide との反応

第1節 N-(1-Cyanoalkyl)-N-(1-carboxamido-alkyl) hydroxylamine の生成

Nitronne は種々のカルボニル試薬と反応し、対応するカルボニル化合物の誘導體を与えることが知られている¹⁾。しかし、この反応は nitronne の加水分解によって生ずるカルボニル化合物とカルボニル試薬が直接反応するのか、それとも nitronne への求核的な 1,3-付加が起りヒドロキシルアミン中間体を与えその後ヒドロキシルアミンの脱離が起るのか明らかでない²⁾。






Scheme 16

Nitronne (3) を formamide に溶解し 3-10日 室温で反応させると無色の結晶が得られた。生成物の元素分析値は nitronne (3) と formamide の 1:1 付加体の組成式に一致した(次頁 Table IX 参照)。

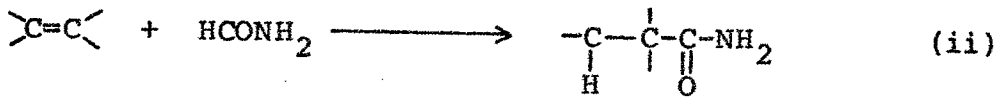
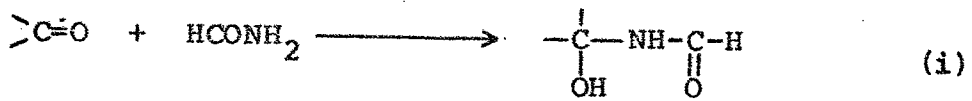
Formamide は不飽和結合に対し二つの方向で付加す

Table IX

N-(1-Cyanoalkyl)-N-(1'-carbonamidoalkyl)hydroxylamine

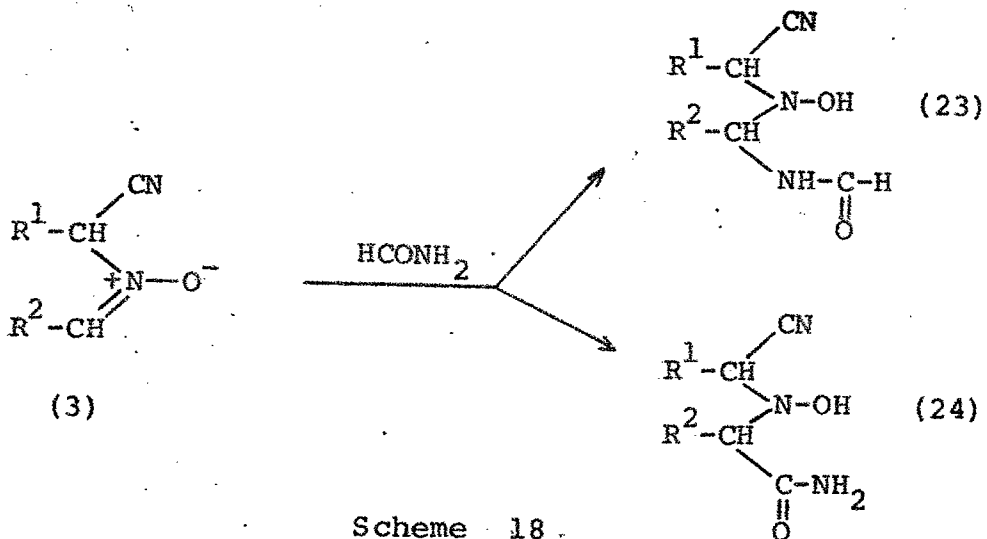
	R ¹	R ²	R ³	D. p. (°C)	Found (%)			Formula	Required (%)		
					C	H	N		C	H	N
(23a)	Pr ⁿ	Pr ⁱ	H	148.5-149.0	56.29	8.98	19.58	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	56.38	8.99	19.73
(23b)	Pr ⁿ	Pr ⁿ	H	145.0-146.5	56.56	8.83	19.77				
(23c)	Pr ⁱ	Pr ⁿ	H	134.0-135.0	56.14	8.91	20.02				
(23d)	Pr ⁱ	Pr ⁱ	H	121.5-122.0	56.51	8.91	19.46				
(23e)	Pr ⁿ	Et	H	151.5-152.0	54.10	8.55	21.27	C ₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	54.32	8.61	21.12
(23f)	Pr ⁱ	Et	H	138.0-139.0	54.21	8.52	20.71				
(23g)	Et	Pr ⁿ	H	140.0-140.5	54.48	8.59	21.05				
(23h)	Et	Pr ⁱ	H	154.0-154.5	54.21	8.65	21.16				
(23i)	Pr ⁱ	Me	H	137.0-137.5	52.16	8.44	22.69	C ₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	51.87	8.16	22.69
(25d)	Pr ⁱ	Pr ⁱ		155.5-156.5	61.91	7.55	19.13	C ₁₅ H ₂₂ N ₄ O ₂	62.12	7.65	19.32
(26a)	Pr ⁿ	Pr ⁱ		150.0-150.5	61.81	7.62	18.98				
(26d)	Pr ⁱ	Pr ⁱ		146.0-148.0	62.24	7.47	19.37				
(27d)	Pr ⁱ	Pr ⁱ	-CH ₂ Cl	100.0-102.0	50.68	7.77	16.14	C ₁₁ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl	50.47	7.73	16.05

ることが知られている。



Scheme 17

(i)は酸，塩基の両方によつて触媒される付加反応であり³⁹⁾ (ii)は光照射などによつて起るラジカル反応である。⁴⁰⁾ したがつて *nitron*(3)との付加体は二級アミド結合を有すヒドロキシルアミン(23)かあるいは一級アミド結合を有すヒドロキシルアミン(24)のいずれかと予想される。



Scheme 18

IRスペクトルにおいて生成物は高波数領域に二本の強い吸収(3300 cm⁻¹および3200 cm⁻¹付近)、2230-40 cm⁻¹

およひ $1640-48\text{ cm}^{-1}$ にそれぞれ $\text{C}\equiv\text{N}$ および $\text{C}=\text{O}$ 結合に基づく吸収を示すほか、二級アミドに特有とされている *amide II, III band* をそれぞれ $1522-28$ および $1204-16\text{ cm}^{-1}$ に示す。

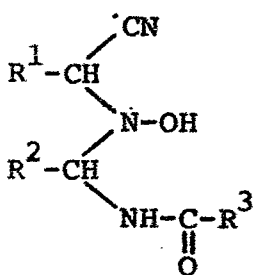
Table X

I. r. spectral data on N-(1-cyanoalkyl)-
N-(1'-carbonamidoalkyl)hydroxylamine ($\nu_{\text{max.}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$)


	OH and NH		C≡N	C=O	Amide II	Amide III
(23a)	3360	3200	2230	1652	1522	1216
(23b)	3355	3190	2230	1651	1526	1212
(23c)	3345	3210	2240	1656	1528	1210
(23d)	3350	3220	2240	1659	1526	1216
(23g)	3350	3200	2240	1647	1522	1204
(23h)	3355	3190	2230	1668	1523	1214
(23i)	3340	3205	2240	1641	1529	1230
(25d)	3350	3190	2230	1645	1528	1303
(26a)	3265	3190	2230	1635	1532	1297
(26d)	3295	3175	2230	1630	1532	1303


また、*formamide* の *formyl* プロトンを置換した形の一級アミドのうち、*isonicotinamide* および *nicotinamide* が無水アルコール、ベンゼンなどを溶媒とする際 1:1 の付加体 (25) および (26) を与え、その IR スペクトルが二級アミドと判定されることから *nitron* (3) と *formamide* との反応生成物は (23) であることを明らかにし、以下に述べる化合物 (27) とあわせそれらの構


造を次に示す。 なお、高波数の二つの吸収は NH_2OH



(23); $\text{R}^3=\text{H}$

(25d); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Pr}^i$, $\text{R}^3=$ 

(26a); $\text{R}^1=\text{Pr}^n$, $\text{R}^2=\text{Pr}^i$, $\text{R}^3=$ 

(26d); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Pr}^i$, $\text{R}^3=$ 

(27d); $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Pr}^i$, $\text{R}^3=\text{CH}_2\text{Cl}$

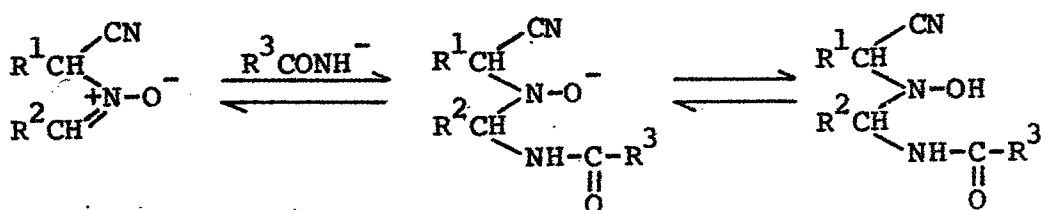
Figure 5

によるものと思われるがそれぞれの帰属は不明である。

*Nitron*e (3) と *carboxamide* との付加反応は形式的には *nitron*e に対する *amide anion* の求核付加反応とみなせるが、実際エタノール中での反応は金属ナトリウムの添加によって著しく触媒される。 *Chloroacetamide* はこの条件で *nitron*e (3d) に付加し (27d) を与える。他の塩基のうち NaOH やピペリジンの添加はそれほど大きな触媒効果を示さなかった。

アミド付加体 (23)、(25)、(26)、(27) はいずれもエタノール、ベンゼン等の溶媒中で加温する際容易に原料の *nitron*e に分解することが *t.l.c.* の追跡およびカルボニル試薬との反応から明らかになった。温度の上昇はこの分解を著しく加速する。加温した (23d) のエタノール溶液に 2,4-dinitrophenylhydrazine を加えると直ちに対応する *isobutyraldehyde* のヒドラゾンが沈澱するが、加温を行わないエタノール溶液はこの試薬を加えてもすぐには沈澱を与えず、10-20分振とうを続けるとヒドラゾンが沈澱してくる。

以上の検討から *nitron* (3) と *carboxamide* の付加反応機構として次式を提出する。



Scheme 19

Nitrogen nucleophile が *nitron* に 1,3-*non-cyclo-addition* し *hydroxylamine* 誘導体が単離された例はこれが初めてである。

第2節 Carboxamide 付加体のスペクトルに関する考察

1). *N*-(1-Cyanoalkyl)-*N*-(1-carboxamidoalkyl)-hydroxylamine の NMR スペクトル

Formamide 付加体の典型的なスペクトルとして、(23a) のスペクトルを Figure 6 に、他のデータを Table XI に示す。

(23a) の二級アミドプロトンは δ 1.67 に *broad doublet* として観察される。二級アミドプロトンのこの現象はアミドの C-N 結合の二重結合性によってこ

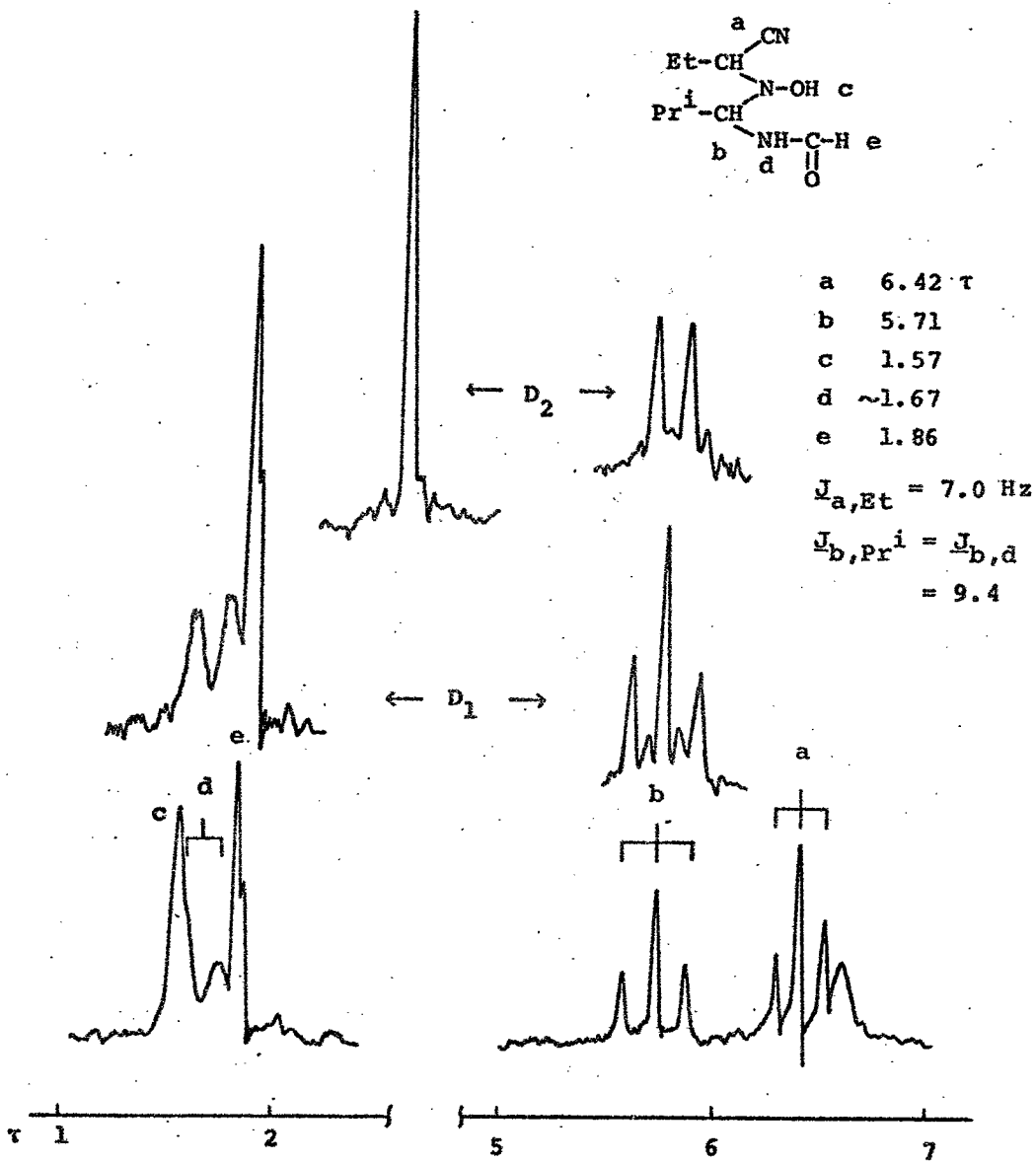


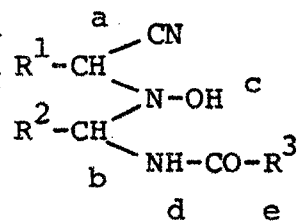
Figure 6 N.m.r. spectrum of (23h) (DMSO_{d-6})

D₁: ten minutes after D₂O treatment

D₂: five hours after D₂O treatment

Table XI

Chemical shifts (τ) and coupling constants (Hz) for the hydroxylamines in DMSO_{d-6}



	a	b	c	d	e	J_{aR^1}	J_{bR^2}	J_{dR^3}	J_{bd}
(23a)	6.33	5.70	1.58	~1.69	1.88	6.5	9.5	1.7	9.5
(23b)	6.28	~5.25	1.56	~1.65	1.93	6.8		1.7	
(23c)	6.61	~5.30	1.58	~1.65	1.95	8.4		1.7	
(23d)	6.66	5.74	1.68	~1.61	1.88	8.3	9.5	1.8	9.5
(23g)	6.35	~5.28	1.57	~1.68	1.96	6.9		1.4	
(23h)	6.42	5.71	1.57	~1.67	1.86	7.0	9.4	1.6	9.4
(25d)	6.55	5.50	1.56	~1.13		8.7	9.4		9.4
(26a)	6.23	5.49	1.58	~1.21		7.2	9.8		9.8
(26d)	6.54	5.49	1.58	~1.21		8.7	9.6		9.6
(27d)	6.61	5.73	1.49	~1.52	5.85	8.2	9.3	1.8	9.3

の結合の回転が妨げられ回転異性体を生ずる場合とNHプロトンの交換速度が遅い為に隣接する炭素上のプロトンと *coupling* する場合とに観察される。

著者の得た *carboxamide* 付加体は以下の検討から後者が原因であることが判明した。すなわち、(23a) のスペクトルにおいて τ 5.71 (*triplet*)、1.86 (*doublet*) のシグナルはNHプロトンとの *coupling* がみられることからそれぞれ *b* および *formyl* プロトン *e* と帰属される。D₂O 処理により τ 1.57 (*singlet*) は直ちに消失することから OH プロトンと帰属される。これに対してNHプロトンはH-D交換が遅いため経時変化がスペクトルにおいて観察され、NHプロトンの減衰に対応して *b*、*e* のシグナルはそれぞれ *c* \rightarrow *d*、*d* \rightarrow *s* に徐々に変化する。

R²が直鎖の場合、不斉中心上のプロトン *b* は複雑な *multiplet* となりその *coupling constant* を解析することはできなかった。

2). N-(1-Cyanoalkyl)-N-(1-carbonamidoalkyl)-hydroxylamine のマススペクトル

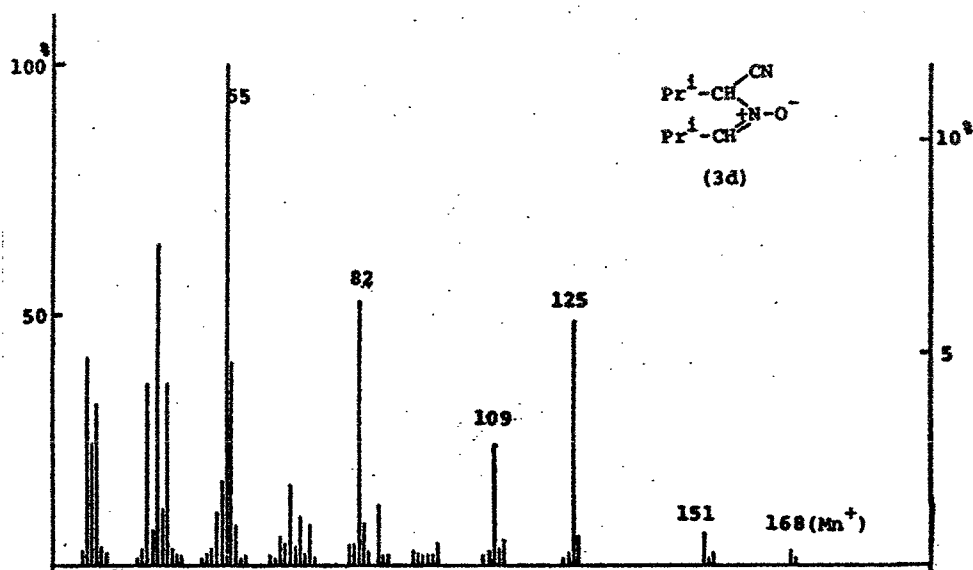
Carboxamide 付加体の熱分解はマススペクトルにおいても観察される。代表的なスペクトルとして(23d) および(27d)のスペクトルを対応する *nitron* (3d) のスペクトルと共に Figure 7 に示す。

(23d) および(27d)のスペクトルにおいて *nitron* (3d)

およびアミドの分子イオンピーク、 (Mn^+) および (Ma^+) が観察され、それ以後の主なイオンは *nitron* (3d) およびアミドの分解パターンと一致する。⁴¹⁾

置換基 R^1, R^2, R^3 をそれぞれかえて測定した付加体のスペクトルの比較および高分解能マススペクトルから以下に述べる諸異が注目される。

付加体の分子イオンピーク (M^+) は非常に強度が弱くベースピークの0.5%以下である。最も注目されるイオンは一般にベースピークとなる a で、アミド結合のとなりの C-N 結合の開裂の結果生ずる。他に注目されるイオンは c および e である。 c は二つの C-N 結合の α 結合にあたる C-C 結合の開裂によって生ずる。したがって、 a および c イオンはアミドの窒素原子上の非結合電子対から電子一個が放出された分子イオンから生成するものと考えられる。



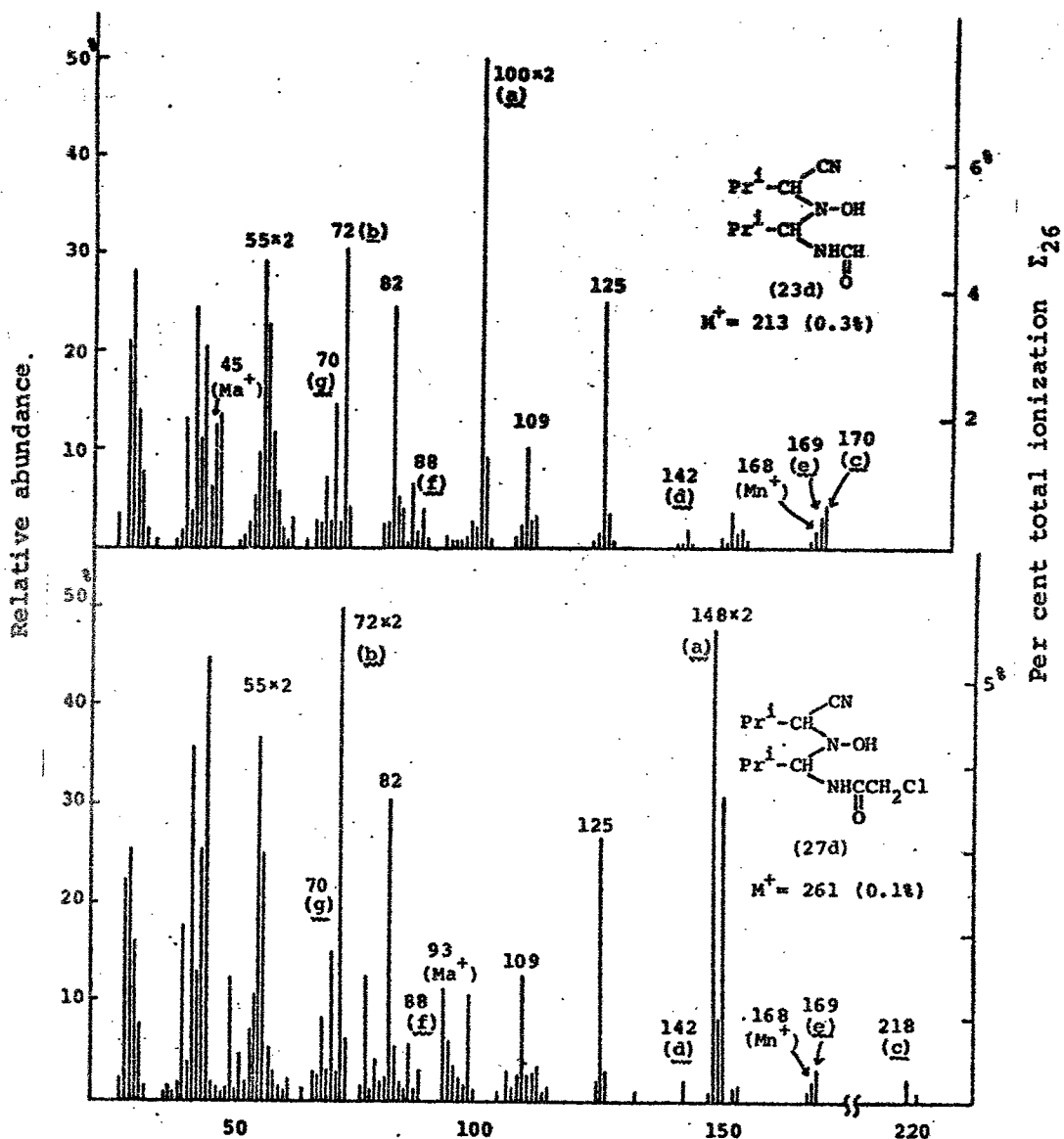
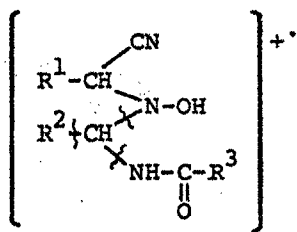
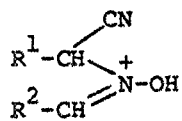


Figure 7 Mass spectra of N-(1-Cyanoisobutyl)isobutylideneamine N-Oxide (3d), N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-formamidoisobutyl)hydroxylamine (23d) and N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-chloracetamidoisobutyl)hydroxylamine (27d)

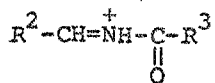
The measurement were made with an ionization energy of 70eV. and the temperature of the ion source was 210°C.



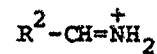
M⁺
 261 (27d)
 213 (23a-d)
 199 (23g,h)
 185 (23i)



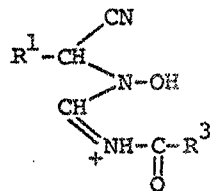
e
 m/e R¹ R²
 169 Pr Pr
 155 Et Pr
 131 Pr Me



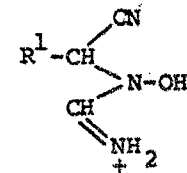
a
 m/e R² R³
 148 Pr CH₂Cl
 100 Pr H
 72 Me H



b
 m/e R²
 72 Pr
 44 Me



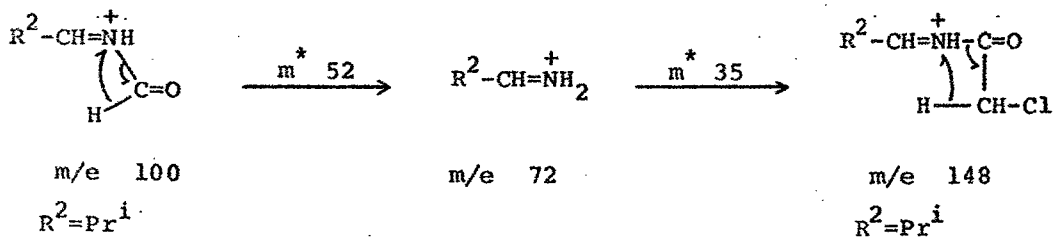
c
 m/e R¹ R³
 170 Pr H
 156 Et H
 218 Pr CH₂Cl



d
 m/e R¹
 142 Pr
 128 Et

Scheme 20

a → b への転移は R³ の種類によって次の二つの異なった径路をとっていることが準安定イオン m* 52 および 35 の存在から支持される。強度の弱いイオン c → d

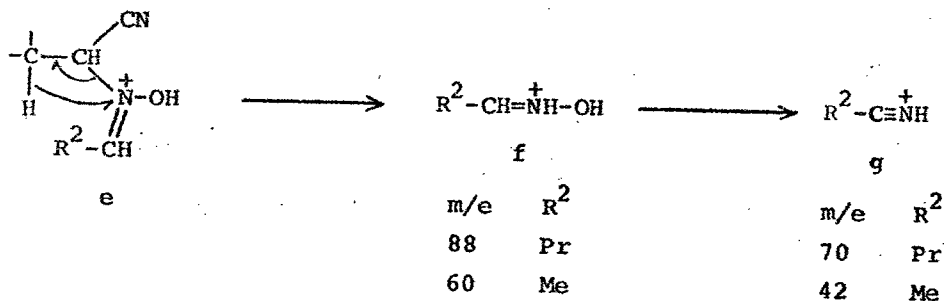


Scheme 21

への転移も同じ機構で考えられる。

イオン e はイオン a および c の生成とは異なりヒドロキシルアミンの窒素原子上の非結合電子対から電子一個が放出された分子イオンの開裂により生成するものと考えられる。しかし、e の分解がどのような形で起っているのかは明らかでない。すなわち、e の分解過程では容易に $\cdot\text{H}$ 、 $\cdot\text{OH}$ の脱離が予想され、こうして生成するイオンは nitron (3) 自体から生ずるイオンと全く同じものとなり区別ができないためである。

しかし、e の転移を経てイオン f → g を与える径路が高分解能マススペクトルにおけるイオン組成の一致から可能と考えられる。



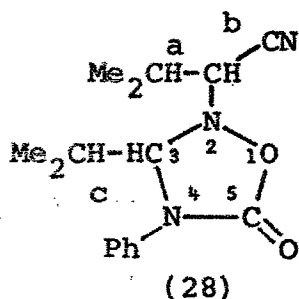
Scheme 22

第5章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide と Dipolarophile との反応

Nitron の α 、N 位が共にアルキル基で置換された非環状 aldonitron としては (3) の他に *Krimm* の nitron がある。⁴⁴⁾ しかし、これらに対する 1,3-dipolar cycloaddition は非常に数が少なく、特に configuration の解析は全く行なわれていないと思われる。著者は 1,4 章ですでに述べたように特異な反応性を示す nitron (3) について 1,3-dipolar cycloaddition を行ない芳香族 nitron の場合との反応性の差異を比較検討した。

1). Phenylisocyanate との付加反応

Phenylisocyanate と nitron (3d) を無水ベンゼン中で還流すると 97% の高収率で 1:1 付加体が得られた。この生成物は室温で保存する際徐々に分解シクルになる。IR スペクトルは $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}=\text{O}$ 結合に基づく吸収をそれぞれ 2250 、 1755 cm^{-1} に示す。NMR スペクトル (CDCl_3) では H_a 、 H_b に帰属されるシグナルがそれぞれ 4.79 (doublet)、 6.11 (doublet) に観察される。したがって生成物は 1,2,4-oxadiazolidone (28) であり、芳香族 nitron について報告されている結果と一致した。^{1), 2), 42)} なお、 H_c と H_a との coupling constant は 3.2 Hz でこの値は通常の vicinal coupling constant として認められている $6-8 \text{ Hz}$ よりかなり小さい。よって C_3 上の置換基



IR ν_{max} Nujol cm^{-1} : 2250 (C \equiv N)
1755 (C=O)

NMR τ : 4.79 (1H, d, H₃, J_{3,c}=3.2 Hz)
6.11 (1H, d, H_b, J_{a,b}=5.1 Hz)

Figure 8

は 2,4 位の二つの窒素原子上の置換基によってかなり *conformation* を固定されているものと思われる。

芳香族 *nitron*e の場合、*phenylthioisocyanate*、二硫化炭素もかなりの収率で環付加体を与えると報告されているが、^{1),2)} (3d) との反応では環付加体を単離することができなかつた。また、脂肪族 *isocyanate* も付加体を与えなかつた。

2). Olefin との付加反応

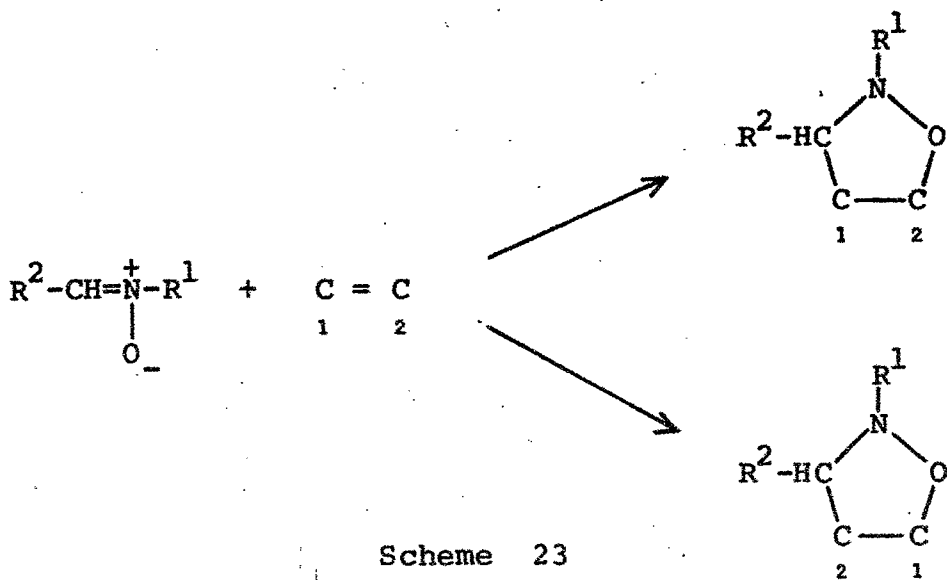
*Nitron*e と *olefin* との 1,3-dipolar cycloaddition は *isoxazolidine* 誘導体を与えることが知られているが、非対称な *olefin* を用いる場合、付加反応は二つの異なった *isoxazolidine* を生成することが考えられる (Scheme 23)。この付加反応に対する配向性 (*orientation*) は *reactant* の電子的効果と立体的効果の兼ね合いによって決定される。⁴³⁾ さらに、生成した *isoxazolidine* に関しては *configuration* の解析が問題となり、芳香族 *nitron*e より得られた *isoxazolidine* の場合には NMR スペ

Table XII

Isoxazolidines

	Dipolarophile	Yield	Reaction time	b.p./mmHg (m.p.) (°C)	Analysis (%)			Formula
					Found	Calcd.		
					C	H	N	
(29)	ethyl crotonate	63 ^g	12 ^{hrs.}	112-116/1	63.38 63.80	9.31 9.28	10.11 9.92	$C_{15}H_{26}N_2O_3$
(30)	methyl crotonate	86	9	138-143/3	62.77 62.66	9.03 9.02	10.16 10.44	$C_{14}H_{24}N_2O_3$
(31)	crotonitrile	62	40	124-128/1	66.06 66.35	8.96 9.00	17.79 17.86	$C_{13}H_{21}N_3O$
(32)	diethyl fumalate	50	16	165-175/5-6	60.71 59.98	8.36 8.29	8.38 8.23	$C_{17}H_{28}N_2O_5$
(33)	diethyl malate	75	24	(78)	59.98 59.98	8.21 8.29	8.41 8.23	$C_{17}H_{28}N_2O_5$
(34)	dimethyl malate	54	54	148-152/1 (76-76.5)	57.93 57.67	8.03 7.74	9.09 8.97	$C_{15}H_{24}N_2O_5$
(35)	methyl methacrylate	90	9	157-158/16-17	62.92 62.66	8.88 9.02	10.39 10.44	$C_{14}H_{24}N_2O_3$
(36)	methacryronitrile	80	40	113-118/1	66.49 66.35	9.22 9.00	17.79 17.86	$C_{13}H_{21}N_3O$

(37)	styrene	80	11	141-148/1	74.71	8.87	10.14	
					74.96	8.88	10.29	$C_{17}H_{24}N_2O$
(38)	p-chlorostyrene		200	165-168/1	66.77	7.31	9.13	
					66.54	7.56	9.13	$C_{17}H_{23}N_2OCl$
(39)	methyl acrylate	93	7	145-148/3	61.54	8.64	10.64	
					61.39	8.72	11.02	$C_{13}H_{22}N_2O_3$
(40)	ethyl acrylate	97		162/11	62.79	8.90	10.50	
					62.66	9.02	10.44	$C_{14}H_{24}N_2O_3$
(41)	acrylonitrile	91	20	152-158/4	64.92	8.61	18.81	
					65.12	8.65	18.99	$C_{12}H_{19}N_3O$
(42)	acrylamide	92	20	(70-72)	60.63	8.84	17.59	
					60.22	8.85	17.56	$C_{12}H_{21}N_3O_2$
(43)	allyl chloride	93	18	122-128/1	59.06	8.62	11.32	
					58.88	8.65	11.45	$C_{12}H_{21}N_2OCl$
(44)	allylbenzene		54	158-164/1	75.75	9.08	9.99	
					75.48	9.15	9.78	$C_{18}H_{26}N_2O$
(45)	n-butyl vinyl ether	97	25	115-121/1	67.36	10.47	10.30	
					67.12	10.52	10.44	$C_{15}H_{28}N_2O_2$
(46)	n-hexene	64	65	120-124/1	71.53	11.28	11.30	
					71.38	11.18	11.10	$C_{15}H_{28}N_2O$



クトルの結果から種々の configuration が決定されている。

Nitron (3d) と種々の dipolarophile との反応によって得られた isoxazolidine を Table XII に示し、以下にそれらの付加体の orientation と configuration について述べる。

a). クロトン酸誘導体との付加反応

Ethyl crotonate を無水ベンゼン中 nitron (3d) と還流すると 63% の収率で対応する isoxazolidine (29) が得られた。NMR スペクトルを Figure 9 に示す。

Isoxazolidine ring 上のプロトン H₃, H₄, H₅ のシグナルはそれぞれ 6.60 (double doublet), 7.33 (double doublet), 5.68 (double quartet) にみられ、これらの coupling constant は J_{3,4} = 4.2, J_{4,5} = 8.4 Hz である。

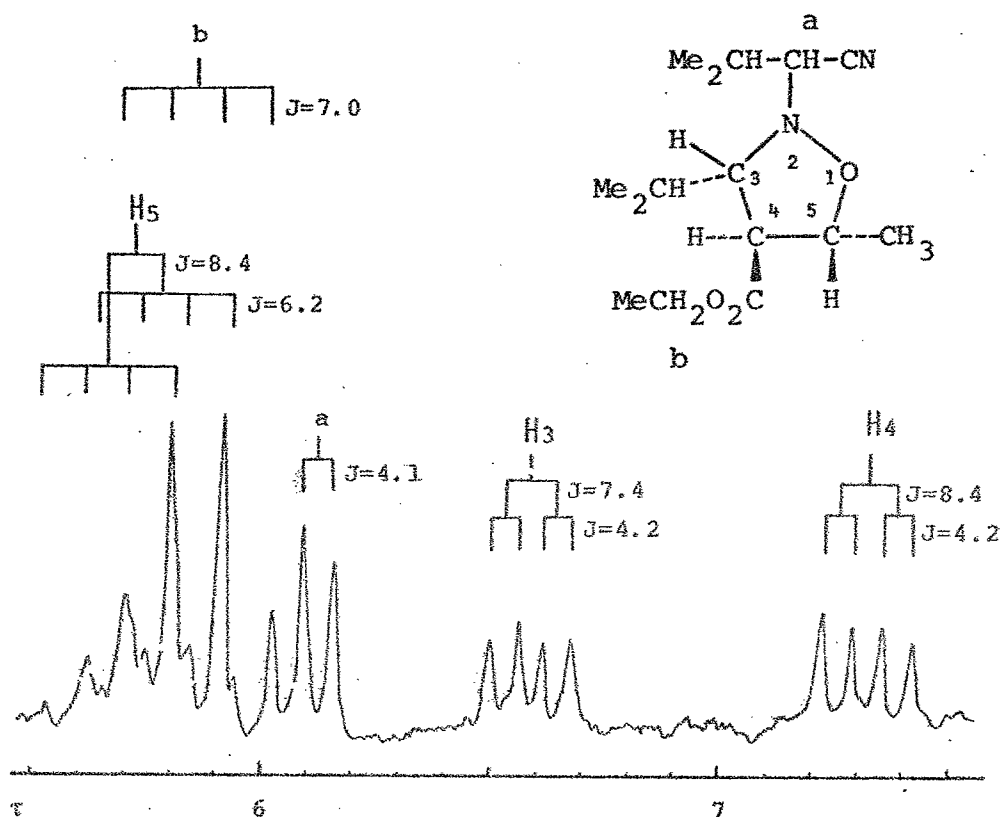


Figure 9 N.m.r. spectrum of (29) in CCl₄ (J, Hz).

α, N-Diphenylnitron とクロトン酸エステル類の反応によつて得られた isoxazolidine の ring プロトンの coupling constant から Huisgen らはその configuration を決定しているが、報告されている値は $J_{3,4} = 6.8-6.9$ Hz (trans) $J_{4,5} = 8.5-9.0$ (trans) である。⁴⁶⁾ (29) に対して得られた coupling constant は彼らの値と比べかなり小さな値である。しかし、一般に trans coupling は cis coupling より小さな値をとること、芳香族 nitron より得られた isoxazolidine についてもこの一般則があてはまる^{47), 48), 49)}

こと、さらに 1,3-dipolar cycloaddition が非常に立体選択的な付加反応であることを加味すると H₃-H₄ および H₄-H₅ はいずれも *trans* の関係にあるといえる。この付加反応は反応温度を変えても生成物の *orientation* の変化はみられなかった。(30) も (29) と全く同じ *orientation* および *configuration* をもっている。

しかし、(31) の場合 NMR スペクトルは二種類の *isoxazolidine* が約 2:1 の比で生成していることを示した。すなわち、異性体の C₅ 上のメチル基が τ 8.59 と 8.62 にそれぞれ *doublet* ($J = 5.8 \text{ Hz}$) として、また H₅ は τ 5.94 に *quintet* ($J = 5.8 \text{ Hz}$) で観察されることから各異性体の H₄-H₅ は互いに *trans* の関係にあると判断される。したがって、この二つの異性体は H₃-H₄ に関して *cis* と *trans* の *isoxazolidine* である。

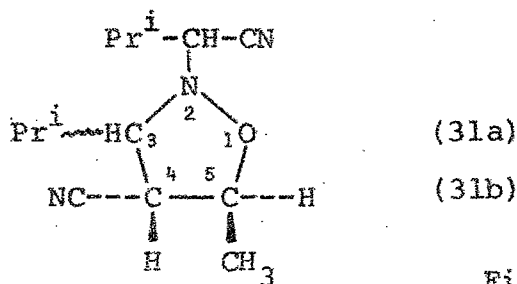


Figure 10

5). α, β -不飽和ジカルボン酸誘導体との付加反応

Diethyl fumarate と *nitron* (3d) を無水ベンゼン中還流すると 50% の収率で対応する *isoxazolidine* (32) が得られた。NMR スペクトルにおいて (32) は H₃, H₄, H₅

のシグナルをそれぞれで 6.65 (double doublet)、6.57 (double doublet)、5.24 (doublet) に示す。各 ring プロトン間の coupling constant は $J_{3,4} = 3.5$, $J_{4,5} = 6.2$ Hz である。芳香族 nitro と フマル酸エステルおよびマレイン酸エステル類より得られた isoxazolidine に対して報告されている ring プロトン間の coupling constant はいずれも $J_{3,4}(\text{cis}) \geq 8.0$ Hz, $J_{4,5}(\text{trans}) \leq 7.5$ Hz の範囲にある。⁴⁵⁾ また、N-phenylmaleimide より得られた isoxazolidine に対しては $J_{3,4} = 0$ の値が報告されている。⁴⁷⁾

したがって、(32) の H_3-H_4 および H_4-H_5 はいずれも trans の関係にあると考えられる。

Isoxazolidine (33) の場合は H_a, H_b, H_c, H_5 のシグナルをそれぞれで 7.41 (multiplet)、5.70 (doublet)、8.15 (octet)、5.29 (doublet) に示す。また、 H_3, H_4 の二つのプロトンは τ 6.25-6.46 にほとんど重なって観察される。しかし、 H_c (τ 8.15), H_5 (τ 5.29) における spin decoupling から τ 6.37 (doublet, $J_{3,4} = 3$ Hz) のシグナルは H_3 に、 τ 6.40 (double doublet, $J_{4,5} = 10$ Hz) のシグナルは H_4 に帰属でき、さらに τ 6.40 附近を irradiate すると τ 5.29 (H_5) の doublet は完全に singlet に変化する。

したがって H_3-H_4 は trans、 H_4-H_5 は cis の関係にあると考えられる。(34) のスペクトルもエステル部分を除くと外観は全く (33) のスペクトルに一致することから (33) と同じ configuration をとっているものと考えられる。

それぞれの configuration は次図で表わされる。

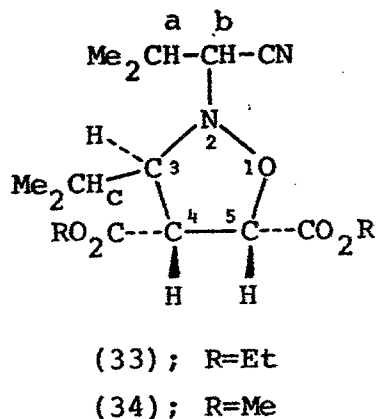
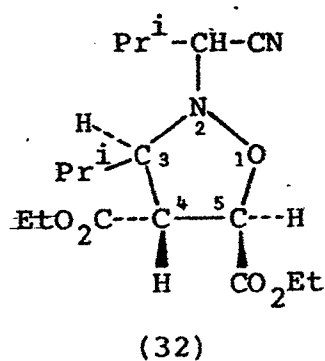


Figure 11

また、以上の結果は一般階四中心協奏付加説⁵⁾から予想される結果とも一致する (Figure 12)。すなわち *aldonitrone* は一般に *trans* 型で存在することが知られているが、¹⁾ 本実験で使用した *nitron* (3) も NMR スペ

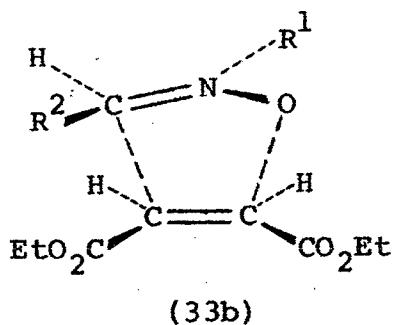
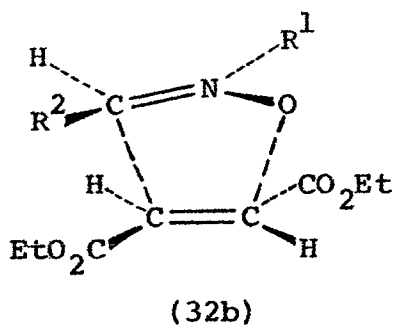
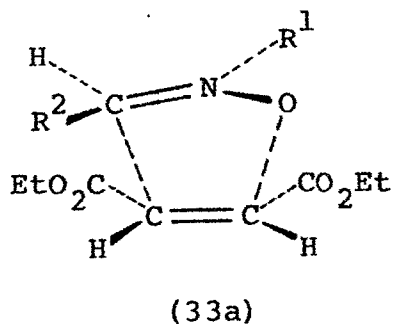
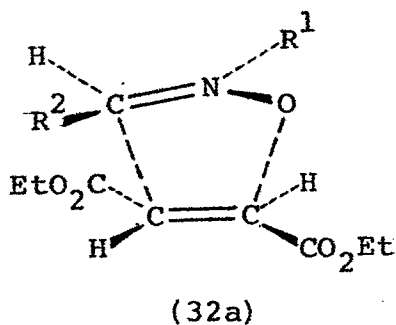


Figure 12

クトル¹⁰⁾から判断すると一種類の *configuration* (すなわち *trans*) と考えられる。そこで付加反応の遷移状態を考えると α -位の置換基 R^2 は N -位の置換基 R^1 より反応中心に近いので、生成する付加体の *configuration* に対し R^1 より大きな影響を与え、(32) に対しては *orientation complex* として (32a) の方が (32b) より立体的に有利であり、また、同様に (33) に対しては (33a) が (33b) より有利と考えられる。

C). メタアクリル酸誘導体との付加反応

Methyl methacrylate および methacrylonitrile も無水ベンゼン中 nitrene (3d) と還流すると対応する isoxazolidine (35)、(36) を与える。これらの NMR スペクトルは τ 5-6 に全くシグナルを示さないことから C_5 上にプロトンを持たぬ次の様な isoxazolidine である。(36) は τ 8.34、および 8.30 にメチル基によ

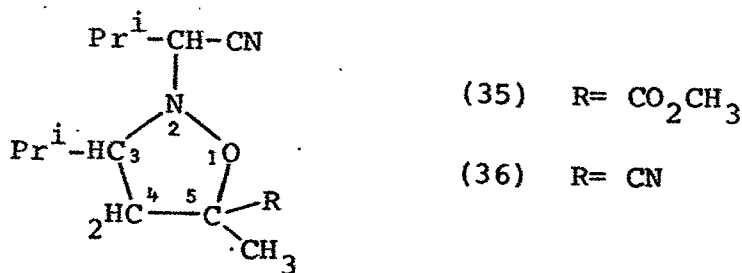


Figure 13

る *singlet* を約 4:1 の積分比で与えることから C_5 に関する *diastereomer* の混合物であることがわかった。

d). モノ置換 olefin との付加反応

無水ベンゼン中モノ置換 olefin と (3d) を還流して得られる isoxazolidine は τ 4.5-6.0 に H₅ によるシグナル (one proton, multiplet) を示すことから次の構造を有す。

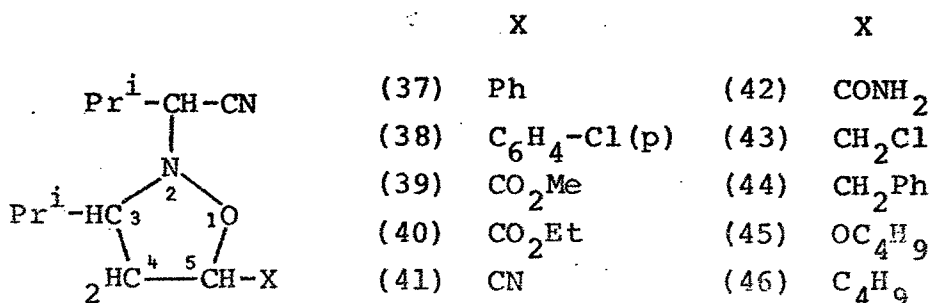


Figure 14

5,5-Dimethyl- Δ^1 -pyrroline 1-oxide と ethyl acrylate との付加反応においては反応温度により orientation を異にする二つの isoxazolidine が生成すると報告されているが、⁽⁴⁴⁾ (3d) と ethyl acrylate との反応ではこの様な変化は観察されなかつた。すなわち、付加反応の orientation は立体効果によつて支配されている。

また、ここに得られた isoxazolidine の configuration は NMR スペクトルが複雑なためいずれも決定できなかったが、(38)、(44)、(46) のように長時間の反応によつて得られた isoxazolidine はニトリル基の α -位のプロトン (doublet) が二種類観察され、diastereomer の混合物と判断される。p-Chlorostyrene より得られた isoxazolidine (38) はこのプロトンのシグナルを τ 6.36、

6.45にそれぞれ *doublet*として与える。室温下での反応によつて得られた(38)はこのシグナルの積分比が約1:3であり、この組成の混合物にさらに *p-chloro-styrene* を加え5時間還流を行なうと比は約1:2に変化した。一方、無水ベンゼン中200時間還流を行なつたものは約1:1の積分比を示した。この様な反応の *kinetic*-および *thermodynamic-control* による *configuration* の変化は *dihydroisoquinoline N-oxide* と *methyl methacrylate* との反応⁴⁵⁾ においても報告されている。すなわち、*nitrene* (3) の 1,3-*dipolar cyclo-addition* についても芳香族 *nitrene* の場合と同様反応の可逆性が認められた。

結 論

1. 脂肪族 aldonitrone $N-(1\text{-cyanoalkyl})\text{alkylideneamine}$ $N\text{-oxide}$ (3) と thiol との反応は 2,4(5)-dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole および その同族体を与える。
2. これらの imidazole (4) を Raney nickel と処理し 2,4(5)-dialkylimidazole (9) とする一般合成法を開発した。
3. (4) および (9) の N -アルキル化を検討し、1,2,4-trialkylimidazole への選択的な誘導に成功した。
4. (3) に対し carboxamide が nitrogen nucleophile として求核付加し hydroxylamine 誘導体を与え、この付加体は容易に熱分解し (3) を再生することを明らかにした。
5. (3d) と種々の dipolarophile との 1,3-dipolar cycloaddition を行ない高収率で付加体を得、芳香族 nitrone の場合とほぼ同様生成物の orientation は立体的、電子的効果の兼ね合いで決定されること、configuration は kinetic-および thermodynamic-control をうけていること、および反応は可逆であることを確認した。

実験の部

第1章の実験を除き融点および沸点は未補正。

カラムクロマトグラフィーはシリカゲル(Mallinckrodt)を使用。スペクトル類の測定に使用した機器は次の通りである。

UV スペクトル: Hitachi spectrophotometer 124、
島津 QV-50 (第1章)

IR スペクトル: Hitachi ETI-G3、
JASCO BG-402G (第1章)

NMRスペクトル: Hitachi Perkin-Elmer R-20、
Hitachi Perkin-Elmer H-60 (第1章)、
日本電子 PS-100 (第5章)

内部標準として tetramethylsilane を使用した。

マススペクトル: Hitachi RMU-6D、
Hitachi RMU-7L

第1章の実験

N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide¹⁰⁾、
p-methoxybenzenethiol⁵⁰⁾、p-chlorobenzenethiol⁵⁰⁾、
naphthalene- α -thiol⁵¹⁾、thiophen-2-thiol⁵²⁾ は文献記載の方法にしたがって合成し、他の試薬は市販品を再結晶もしくは蒸留によって精製し使用した。

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) の一般合成法

N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide (3) 10 mmol, benzenethiol 11 mmol, ピペリジン 0.2 mmol を均一に混和し密栓後 nitroene (3) の融点以下で反応させると 2-4 日で (4) の結晶が析出する。これに *n*-ヘキサンを加えて還流し未反応の thiol および副生するジスルフィドを分別後酢酸エチルもしくはエタノール-水から再結晶する。収率は一般に 80-90% に達する。他の芳香族 thiol を用いる反応も同様である。融点の高い thiol との反応の場合には過剰の nitroene を用いて nitroene の融点以下で反応を行なう。(4) はエタノール、酢酸エチル、アセトン、エーテル、クロロホルム酢酸に可溶。ベンゼンには冷時難溶。*n*-ヘキサン、石油エーテルおよび水に不溶。

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) — 溶媒を使用しての合成 —

a). 十分に脱水した溶媒(エタノール, ジオキサン) 20 ml に N-(1-cyanobutyl)isobutylideneamine N-oxide (3a) 850 mg, benzenethiol 640 mg およびピペリジン 15 mg を溶解し、密栓容器中室温で反応させる。減圧で溶媒を除き残渣をエーテルに溶解し 3N-HCl で抽出。水層は 3N-NaOH で中和した後エーテルで抽出。エー

テルを留去すると *imidazole* (4a) の粗結晶析出。エタノール-水より再結晶。エタノール中での反応は50日で26%、ジオキサン中での反応は80日で12.5%の収率。

6). さまざまな量のベンゼン(金属ナトリウムで脱水)と *nitro*ne (3a) 250 mg、*benzenethiol* 260 mg とを密栓容器中で混合。2ヶ月後ベンゼンと過剰の *thiol* を減圧で除き残渣を a) と同様の方法で処理し次の収率で (4a) を得た。

Benzene (mg)	21	53	212	424
(4a) の収率 (%)	50	44	28	23

5(4)-alkylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (4w-y).

N-(7-Cyanobutyl)isobutylideneamine N-oxide 10 mmol
 脂肪族 *thiol* 15 mmol およびピペリジン 0.3 mmol を混合し室温下、密栓容器中で反応させる。1-2週間後反応液にエーテルを加え 3N HCl で抽出。水層を 3N NaOH で中和後エーテル抽出。CaCl₂ で乾燥後溶媒留去し対応する *imidazole* 誘導体を得る。まだ不純の場合は中性アルミナを用い、ベンゼン-酢酸エチル (4:1%) を展開溶媒としてカラムクロマトを行なう。一方、エーテル抽出液に修酸のエーテル溶液を加えると *oxalate* が得られ、いずれもアセトン-石油エーテルより再結晶。

5(4)-Benzylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (4w).
アセトン-水より再結晶. Oxalate, m.p. 146 - 147.5°.
(Found: C, 59.35; H, 6.65; N, 7.7. $C_{18}H_{24}N_2O_2S$
requires C, 58.9; H, 6.55; N, 7.75 %);

5(4)-Ethylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (4x).
エタノール-水より再結晶. Oxalate, m.p. 177.5 -
178.5° (Found: C, 51.65; H, 7.35; N, 9.2. $C_{13}H_{22}N_2O_4S$
requires C, 51.8; H, 7.35; N, 9.25 %);

5(4)-Butylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (4y).
Oxalate, m.p. 178.5 - 180.0° (Found: C, 54.5; H, 7.9;
N, 8.45. $C_{15}H_{26}N_2O_4S$ requires C, 54.55; H, 7.95;
N, 8.5 %).

2-Isopropyl-5(4)-phenylthio-4(5)-propylimidazole
Hydrochloride (7a)

(4a)を大過剰の10% HClと共に加温。完全に結晶
が溶解したのち減圧で濃縮乾固し残渣をエタノール-
エーテルから再結晶。m.p. 130.5 - 132.0° (80%) (Found:
C, 60.45; H, 7.15; N, 9.65. $C_{15}H_{21}ClN_2S$ requires
C, 60.75; H, 7.15; N, 9.45 %). 同様にして(4d)
から(7d)が得られた。m.p. 152 - 154° (Found: C,
60.65; H, 7.45; N, 9.35. $C_{15}H_{21}ClN_2S$ requires C,
60.75; H, 7.45; N, 9.45 %).

2,4(5)-Di-isopropyl-1-methyl-5(4)-phenylthio-
imidazole (8d)

(4d) 5g、メタノール 70 ml、ヨードメチル 8g の溶液に炭酸カリウム 3g を加え水浴上 7 時間還流後減圧でメタノールを留去し残渣をエーテルで数回抽出。エーテルを留去し残渣を *m*-ヘキサンにて抽出しシリカゲルカラムクロマト分離して原料を除く。ヘキサン溶出部より 59% の収率で (8d) を得る。m.p. 67-69° 石油エーテルより再結晶。(Found: C, 70.2; H, 7.95; N, 10.2. $C_{16}H_{22}N_2S$ requires C, 70.15; H, 8.1; N, 10.2%). IR ν_{\max}^{KBr} , cm^{-1} : 2865 (N-alkyl C-H stretching)⁵³. NMR τ : 6.64 (3H, s, N-CH₃). エタノール、エーテル、ベンゼン、酢酸に可溶。石油エーテルに難溶。水に不溶。

5(4)-(p-Aminophenylthio)-2,4(5)-dipropylimidazole
Hydrochloride

(4s) 1g をエタノール 100 ml に溶解し、粒状スズ 2g、塩化スズ 2g および 35% HCl 20ml と共に一晩攪拌。10% NaOH 80ml を加え生ずる沈澱を濾別。濾液を減圧で濃縮乾固しエーテル抽出。CaCl₂ で乾燥後、乾燥 HCl ガスを導入。44% の収率で塩酸塩が得られる。エタノール-エーテルより再結晶。m.p. 216°。(Found: C, 57.7; H, 7.1; N, 13.3. $C_{15}H_{22}ClN_3S$

requires C, 57.8; H, 7.1; N, 13.5 %).

2,4(5)-Di-isopropyl-5(4)-phenylsulphonylimidazole (10d)

(4d) 2g を酢酸 20 ml に溶解し 30% H_2O_2 20 ml を滴下し一週間室温で放置。減圧で溶媒留去し残渣をエタノール 5 ml に溶解し水を加えて結晶を析出させる。アセトンから再結晶 (53%)。m.p. 183-185° (Found: C, 65.55; H, 7.3; N, 9.95. $C_{15}H_{20}N_2OS$ requires C, 65.25; H, 7.3; N, 10.15 %). IR $\checkmark_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1021 (-SO-).

2,4(5)-Di-isopropyl-5(4)-phenylsulphonylimidazole (11d)

(4d) 5g を過酢酸溶液(酢酸中 9%の過酢酸を含む) 90g に溶解し 5°で 10日間反応させる。1N NaOH 10 ml を加えたのち減圧で濃縮乾固し、得られる結晶をアセトンに溶解し不溶塩と分離。溶液は濃縮後白濁するまで水を加え冷却すると結晶析出 (63%)。m.p. 152-153° (Found: C, 61.25; H, 6.85; N, 9.5. $C_{15}H_{20}N_2O_2S$ requires C, 61.7; H, 6.9; N, 9.6 %). IR $\checkmark_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1301, 1142 (-SO₂-).

4(5)-Ethyl-2-methylimidazole (9m)

a). 4-Ethylimidazole-2-thiol 2g をエタノール中 Raney nickel で脱硫して 4-ethylimidazole とする (1.5g).

b.p. 130-140°/3 mmHg (bath). これを文献記載の方法にしたがって (9m) に導く。²²⁾ Oxalate: メタノール-石油エーテルから再結晶し 8 mg 得. m.p. 139-140°.

b). (4m) 0.8 g を 50 ml のエタノールに溶解し Raney nickel 2.5 g と 9 時間還流後 nickel を分別し減圧でエタノールを留去。残渣 (430 mg) を減圧蒸留 b.p. 128-134/1 mmHg (bath). Oxalate: メタノール-石油エーテルより再結晶. m.p. 140-141° (Found: C, 48.0; H, 6.05; N, 13.95. Calc. for $C_8H_{12}N_2O_4$: C, 48.0; H, 6.05; N, 14.0 %); picrate: 水より再結晶. m.p. 93-94° (Found: C, 42.3; H, 3.8; N, 20.7. Calc. for $C_{12}H_{13}N_5O_7$: C, 42.5; H, 3.85; N, 20.65 %).

N-Propylidene- α -cyanopropylamine (12; R¹=R²=Et)

2-Aminobutyronitrile⁵⁴⁾ に過剰の propionaldehyde を加え室温で 1 日放置。水層を分液したのち、窒素気流中減圧蒸留。b.p. 84-85/5 mmHg、粘稠な無色の液体。空気との接触で分解を起し茶色になる。

IR \checkmark _{max} ^{Film} cm^{-1} : 1628 (C=N⁻), 2270 (C≡N)。

第 2 章の実験

2,4(5)-Dialkylimidazole (9) の一般合成法

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) と過剰の

Raney nickel (W-2) をエタノール中5時間還流。

Raney nickel を分別しエタノールを留去、残渣はシリカゲルカラムクロマトを行ない微量の nickel を除去。

2,4(5)-dialkylimidazole は CHCl_3 -MeOH (5:3%) にて溶出させたのち減圧蒸留。生成物が結晶の場合はエーテル-石油エーテルから再結晶。得られた imidazole は Table IV に示した。

第3章の実験

2,4(5)-Dialkylimidazole (9) のヨードメチル-炭酸カリウムによる N-メチル化

(9) 1 mmol、ヨードメチル 3 mmol、炭酸カリウム 1.3 mmol を 3 ml のメタノールに加え室温にて 3-5 日反応させたのち溶媒を留去、残渣に水を加え CHCl_3 で抽出。 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去すると t.l.c. で Rf 値の等しい二つの N-メチル体 (20A), (20B) の混合物が得られる。混合物の組成は Table VI に示した。

2,4(5)-Di-isopropylimidazole (9d) の N-メチル化

a). ヨードメチル-金属ナトリウムによる N-メチル化——金属ナトリウム 23 mg を含むメタノール 2 ml に (9d) 131 mg を溶解したのち減圧乾固し生成するナトリウム塩をジメチルホルムアミド 2 ml、ヨードメチル

0.2 ml と共に 2 時間還流する。減圧にて濃縮乾固し
残渣を CH_2Cl_2 5 ml に溶解し 10% NaOH で洗う。溶媒
を留去すると 2,4-di-isopropyl-1-methylimidazole (20dA)
が得られる (30 mg)。b.p. 120-130° (bath)/15 mmHg。

g). ジメチル硫酸による N-メチル化 —— (9d) 100 mg
をベンゼン 10 ml に溶解し ジメチル硫酸 0.1 ml を加え
て 3 時間還流。反応液を 10% NaOH 、水の順にそれぞ
れ 3 回ずつ洗って乾燥後溶媒留去し (20dA) 10 mg を得る。
b.p. 120-130° (bath)/15 mmHg。

2-Isopropyl-4(5)-propylimidazole (9a) の N-ブチル化

(9a) 190 mg をメタノール 4 ml に溶解し *n*-butyl-
iodide 0.7 g、炭酸カリウム 1 g を加えて室温で 30 日
間反応させる。溶媒および過剰の *n*-butyl iodide を
減圧留去し残渣に水を加え CHCl_3 で抽出し Na_2SO_4 で乾
燥。溶媒を留去し残渣を減圧蒸留して微量の (21aA)
を得る。b.p. 115-118° (bath)/3 mmHg。

1-Methyl-2,4(5)-dialkylimidazole (20A) の一般合成 法

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazole (4) 5 mmol
を 10 ml のメタノールに溶解し、ヨードメチル 15 mmol
炭酸カリウム 7 mmol を加えて 5 時間還流。溶媒留去
し残渣に水を加えて CHCl_3 抽出。 Na_2SO_4 で乾燥後溶

媒留去すると(8A)が得られる。これをエタノール中過剰の Raney nickel と共に還流すると(20A)が得られる。Raney nickel を濾別しエタノールを留去後減圧蒸留。得られた(20A)を Table VIII に示した。

ジメチル硫酸による(4d)のN-メチル化

(4d) 200 mg をベンゼン 20 ml に溶解しジメチル硫酸 0.2 ml を加え(9d)のN-メチル化(Ⓑ法)と同様の方法で処理。生成する(8)を Raney nickel と処理し(20dA) 30 mg を得る。

2,4(5)-Di-isopropyl-5(4)-phenylsulphonylimidazole (11d) のN-メチル化

a). ジメチル硫酸によるN-メチル化 —— (11d) 200 mg をベンゼン 20 ml に溶解しジメチル硫酸 0.2 ml を加え(9d)のN-メチル化(Ⓑ法)と同様の方法で処理したのち Raney nickel で脱硫し(20dA) 25 mg を得る。

Ⓑ). ヨードメチル-炭酸カリウムによるN-メチル化 —— (11d) 532 mg をメタノール 10 ml に溶解しヨードメチル 1 g、炭酸カリウム 0.5 g を加えて3時間還流。溶媒留去後残渣を石油エーテルと還流し不溶の炭酸カリウムおよび未反応の(11d)を濾別。溶媒留去し析出するN-メチル体(391 mg)を石油エーテルより再結晶 (Found: C, 62.7; H, 7.15; N, 9.05. Calc. for

$C_{16}H_{22}N_2O_2S$ (C, 62.75; H, 7.25; N, 9.15%). この N-メチル体 318 mg を過剰の Raney nickel と共にエタノール中還流して脱硫。Nickel を濾別し濾液を濃縮後減圧蒸留し 93:7 の比で (20dA)、(20dB) の混合物が得られる。

2-Isopropyl-4(5)-propyl-5(4)-phenylthioimidazole (4a)
の N-ブチル化

(4a) 1g をメタノール 20 ml に溶解し *n*-butyl iodide 3g、炭酸カリウム 1g を加えて 8 時間還流後減圧でメタノールおよび過剰の *n*-butyl iodide を留去。残渣は石油エーテルと還流し不溶の炭酸カリウムを濾別。溶媒留去すると N-アルキル体が得られる (118 mg)。b.p. 190-196°(bath)/3 mmHg。これを常法により Raney nickel で脱硫し 1-*n*-butyl-2-isopropyl-4-propylimidazole (21aA) を 71 mg 得る。b.p. 115-118°(bath)/3 mmHg。NMR τ (CCl_4): 3.70 (1H, t, $J=0.9$ Hz, H-5), 6.27 (2H, t, $J=7.5$ Hz, N-CH₂-Pr^m)。

第4章の実験

N-(1-Cyanoalkyl)-N-(1-formamidoalkyl)hydroxylamine (23a-i)

a). N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide (3) 2gを過剰の formamide 10 ml に溶解し室温で1-2週間、結晶が析出するまで反応させる。結晶を濾取(最大収量 1.8g)し 3mlのエーテルで3回洗ったのち酢酸エチル-エタノール(5:1%)から再結晶(この際、高温での加温は避ける)。

b). (3) 1g、formamide 2.2g を無水エタノール 10ml に溶解し、12mgの金属ナトリウムを加え室温で1日反応させる。減圧でエタノールを留去し残渣をシリカゲルでカラムクロマトを行なう。ベンゼン-酢酸エチル(3:1%)より溶出する結晶を酢酸エチル-エタノール(5:1%)から再結晶し約 100 mg の (23) を得る。

N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1-nicotinamidoisobutyl) hydroxylamine (26d)

(3d) 2g、nicotinamide 1.5g をエタノール、アセトン、酢酸エチル、ベンゼンなどの溶媒に溶解し、2日間還流後 50° で1日加温。減圧で溶媒を留去し、残渣はそれぞれ 3mlのエーテル、水で3回ずつ洗い酢酸エチルから再結晶する。900 mg 得。水洗液から

550 mg の未反応アミドを回収。

(25d)、(26a) も同様にして得られる。

N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-chloroacetamidoisobutyl)
hydroxylamine (27d)

(3d) 500 mg、chloroacetamide 350 mg を無水エタノール 30 ml に溶解し 10 mg の金属ナトリウムを加え室温で6日間反応させる。減圧で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルでカラムクロマトを行なう。ベンゼン-酢酸エチル(4:1%)より溶出する結晶をベンゼン-石油エーテルから再結晶。61 mg 得。

触媒効果の検討

(3d) 1 g、formamide 2 ml を 60 ml のエタノールに溶解したのち5等分し、それぞれの溶液に金属ナトリウム、NaOH、ピペリジン、酢酸を約 1×10^{-4} mol 加え残りの溶液は何も触媒を加えない。反応の進行はシリカゲルオ.l.C(エーテルにて展開)で追跡した。金属ナトリウムを加えた溶液は1時間後から $R_f=0.77$ に付加体(23d)が検出されるのに対し、NaOH、ピペリジンを加えた溶液は約15時間後、酢酸を加えた溶液では22時間後、また、触媒を使用しなかつた溶液からは24時間以後に付加体が検出された。

Hydroxylamine (23) の熱分解反応

(23d) を無水エタノール中 70° で 1-2 時間加熱し、シリカゲル t.l.c. でエーテルを用いて展開すると $R_f = 0.77$ および 0.60 に二つの明確なスポットが検出される。前者は (23d) によるものであり、後者は nitron (3d) と R_f 値が全く一致する。この溶液に 2,4-dinitrophenylhydrazine を加えると直ちに沈澱が析出。これをエタノール-水から再結晶、 $m.p. 182-183^{\circ}$ 。Isobutyraldehyde を用いて得た 2,4-dinitrophenylhydrazone と混融により同一物と判定。

同様に (23c) も対応する *n*-butyraldehyde の 2,4-dinitrophenylhydrazone を与える。エタノール-水より再結晶、 $m.p. 122^{\circ}$ 。

第5章の実験

NMR データは特に言及しない限り CCl_4 を溶媒として測定し一次の解析を行なって得られた。

2-(1-Cyanoisobutyl)-3-propyl-4-phenyl-1,2,4-oxadiazolidone-(5) (28)

Nitron (3d) 2g、phenylisocyanate 2.5g を無水ベンゼン 40ml と 8 時間還流後減圧で溶媒留去すると結晶析出。少量の石油エーテルで洗ったのちメタノールよ

り再結晶し 3.5g (97%) の (28) を得る。 m.p. 124-126°
(Found: C, 66.69; H, 7.34; N, 14.80 C₁₆H₂₁N₃O₂
requires C, 66.87; H, 7.37; N, 14.62 %).

Olefin との 1,3-dipolar cycloaddition — 一般的な isoxazolidine の合成法と構造の決定

無水ベンゼンに (3d) と olefin をモル比で 1:1.5-2 の割合で加え還流する (反応時間は 54-55 頁 Table XII 参照)。減圧で溶媒および過剰の olefin を留去し残渣はシリカゲルカラムクロマトを行なう。ベンゼンにて溶出する部分を減圧で濃縮後減圧蒸留。

付加体の構造決定は元素分析のほかに IR スペクトルにおいて観察される 2230-40 cm⁻¹ のニトリル吸収および 1370-1400 cm⁻¹ にみられる (CH₃)₂CH- の枝別れ吸収にて nitrone 部分を、olefin の特性吸収から dipolarophile 部分を確認し NMR スペクトルにおける isoxazolidine ring の 5-位プロトンの積分比から orientation を決定した。

(29) の合成 — a). (3d) と ethyl crotonate 2g ずつをとり 140-150° で 12 時間還流後溶媒留去し減圧蒸留。

b). (3d) と ethyl crotonate 2g ずつをとり無水ベンゼン 10 ml に溶解し 25 日間室温で反応させたのうち 50° 以下でベンゼンを減圧留去。残渣は 130-135°/1mm Hg ですばやく蒸留。 a), b) 両法で得られた isoxazolidine の IR, NMR スペクトルは一致。 IR \downarrow liquid max. cm⁻¹: 1727 (C=O)

NMRスペクトルは Figure 9 (57頁) に示した。

(30); IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{cm}^{-1}$: 1732 ($\text{C}=\text{O}$). NMR τ : 6.61 (1H, d.d, H₃), 7.33 (1H, d.d, H₄), 5.68 (1H, d.g., H₅), 6.31 (3H, s., OCH₃), 8.75 (3H, d, CH₃), $J_{3,4} = 4.3$, $J_{4,5} = 8.4$, $J_{5, \text{CH}_3} = 6.1$, $J_{3, -\text{CH}} = 7.3$ Hz.

(32); IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{cm}^{-1}$: 1735 ($\text{C}=\text{O}$). NMR τ : 5.78, 5.81 (2H x 2, g., OCH₂Me). $J = 7.1$ Hz.

(33); 石油エーテルから再結晶。NMR τ : 5.86, 5.89 (2H x 2, g., OCH₂Me). $J = 7.1$ Hz.

(34); 石油エーテルから再結晶。NMR τ : 5.32 (1H, d, H₅). $J_{4,5} = 10$ Hz. 6.28, 6.32 (3H x 2, s., OCH₃).

(35); IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{cm}^{-1}$: 1744 ($\text{C}=\text{O}$). NMR τ : 8.54 (3H, s., 5-CH₃), 6.24 (3H, s., OCH₃).

(36)の合成—— (3d) 1g, methacrylonitrile 0.8g, 無水ベンゼン 20ml の溶液を室温にて 7日放置後 40時間還流。反応後溶媒留去しシリカゲルカラムクロマトを行なう。ベンゼンより溶出する部分を濃縮後減圧蒸留。NMR τ : 5-CH₃ (τ 8.30 : 8.34 = 1:4) singlet.

(37); IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{cm}^{-1}$: 1605, 758, 704 (-Ph). NMR τ : 2.71 (5H, s., Ph).

(38)の合成—— a). (3d) 1g, p-chlorostyrene 0.9g, 無水ベンゼン 10ml の溶液を 200時間還流後一般法にしたがい処理。IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}} \text{cm}^{-1}$: 1600, 1493, 828 (-Ph). NMR τ : -CH(CN)N; 6.36 (d, $J = 7.2$ Hz); 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz) = 1:1。

b). (3d) 1g, p-chlorostyrene 0.9g, 無水ベンゼン 10ml

の溶液を5日間室温で放置後ヘキサンを加え析出する未反応の(3d)を濾別。濾液はシリカゲルカラムクロマトを行ない未反応の *p*-chlorostyrene をベンゼン-ヘキサン(1:3%)で溶出したのちベンゼンより溶出する *isoxazolidine* を濃縮し減圧蒸留。 τ 6.36:6.45=1:3。この *isoxazolidine* 30mg をさらに *p*-chlorostyrene 0.5g と5時間還流したのち減圧で溶媒留去しカラムクロマトし再び *isoxazolidine* を得る。 *Diastereomer* の比は1:2に変化。

(39); IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 1745 ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR τ (CDCl_3): 6.24 (3H, s., OCH₃).

(40); IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 1738 ($\nu_{\text{C=O}}$). NMR τ : 5.84 (2H, q., OCH₂Me, $J=6.8$ Hz), 8.76 (3H, t., OCH₂-CH₃).

(42) の合成 —— (3d) 1g, acrylamide 0.5g を無水ベンゼン 20 ml 中で20時間還流し減圧で溶媒留去。残渣をシリカゲルカラムクロマトにて分離。アセトン-石油エーテル(1:4%)より溶出する部分を減圧にて濃縮し析出する粗結晶をエーテル-石油エーテルより再結晶。 IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3390, 3350, 3240, 3150, 1688, 1660 (CONH_2). NMR τ (in CDCl_3): ~3.6 (2H, broad singlet, -NH₂) 6.34 (1H, d., -CH(CN)N $J=7.9$ Hz).

(43); NMR τ : 6.50 (2H, d., -CH₂Cl).

(44) の合成 —— a). (3d) 1g, allylbenzene 1g を無水ベンゼン 20 ml に溶解し54時間還流後溶媒を留去し減圧蒸留。 IR $\checkmark_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 1603, 1498, 754, 707 (Ph). NMR τ : 6.54 (d., -CH(CN)N, $J=6.4$ Hz): 6.59 (d., -CH(CN)N, $J=7.7$ Hz) = 1:2

6). (3d) 1g, allylbenzene 1g を無水ベンゼン 10 ml に溶解し室温で5日間反応させたのちヘキサンを加え析出する未反応の(3d)を濾別。濾液は減圧にて濃縮しシリカゲルカラムクロマトにて分離。ベンゼン-ヘキサン(1:3%)にて未反応のallylbenzeneを溶出後ベンゼンより溶出する部分を濃縮し減圧蒸留。NMRで:
6.54 : 6.59 = 1:3。

(46); NMRで: 6.54 (d, -CH(CN)N, $J=6.4$ Hz) : 6.60 (d, -CH(CN)N, $J=7.5$ Hz) = ca. 1:1。

引用文献

1. J. Hamer and A. Macaluso, *Chem. Rev.*, 64, 473 (1964)
2. G.R. Delpierre and M. Lamchen, *Quart. Rev.*, 19, 329 (1965).
3. R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 357.
4. R. Huisgen, *Angew. Chem.*, 75, 604 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.*, 2, 565 (1963).
5. R. Huisgen, *Angew. Chem. internat. Edit.*, 2, 633 (1963).
6. R.A. Firestone, *J. Org. Chem.*, 33, 2285 (1968).
7. R. Huisgen, *J. Org. Chem.*, 33, 2291 (1968).
8. A. Angeli, L. Alessandri, M. Alazzi-Mancini, *Atti accad. nazl. Lincei*, 20, 546 (1910); *Chem. Abs.*, 5, 3404 (1911).
9. R. Bonnett, R.F.C. Brown, V.M. Clark, I.O. Sutherland and A. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1959, 2094.
10. M. Masui and C. Yijima, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2022.
11. R.M. Ross, H.L. Bushey and R.J. Rolih, *J. Amer. Chem. Soc.*, 73, 540 (1951).
12. 大饗茂, 有機イオウ化合物の化学(上), 化学同人, 1968, P. 49.
13. D.I. Relyea, P.O. Tawney and A.R. Williams, *J. Org. Chem.*, 27, 477 (1962).
14. V. Bellavita and N. Cagnoli, *Gazzetta*, 69, 602 (1939); *Chem. Abs.*, 34, 1978 (1940).

15. M.R. Grimmet, in "Advances in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky and A.J. Boulton, ed.), Vol. 12, pp. 103-183, Academic Press, New York, 1970.
16. V. Bellavita, *Gazzetta*, 70, 584 (1940); *Chem. Abs.*, 35, 2127 (1941).
17. W. Otting, *Chem. Ber.*, 89, 2887 (1956).
18. H. Zimmermann, *Z. Electrochem.*, 65, 821 (1961).
19. H.P. Kock, *J. Chem. Soc.*, 1949, 387.
20. E.A. Braude, *Ann. Reports*, 42, 105 (1945).
21. A. Lawson and H.V. Morley, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1103.
22. A. Windaus and W. Langenbeck, *Ber.*, 55, 3706 (1922).
23. M.M. Kreevoy, E.T. Harper, R.E. Duvall, H.S. Wilgus and L.T. Ditsch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 4899 (1960).
24. B. Dmuchovsky, F.B. Zienty and W.A. Verdenburgh, *J. Org. Chem.*, 31, 865 (1966).
25. A.H. Cook, I. Heilbron and A.P. Mahadevan, *J. Chem. Soc.*, 1949, 1061.
26. W.L. Hawkins and B.S. Biggs, *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 253 (1949).
27. M. Masui and C. Yijima, *J. Chem. Soc. (B)*, 1966, 56.
28. A.W. Baker and G.H. Harris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 1923 (1960).
29. M. Masui, M. Yamauchi, C. Yijima, K. Suda and K. Yoshida, *Chem. Comm.*, 1971, 312.

30. G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, 15, 1468 (1932).
31. J. Burkus, *J. Org. Chem.*, 27, 474 (1961).
32. K. Hofmann, in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", ed. A. Weissberger, Part I, Interscience, New York, 1953.
33. G.B. Barlin and T.J. Batterham, *J. Chem. Soc. (B)*, 1967, 516.
34. M. Hoffer, M. Mitrovic, A. Beaman and A. Brossi, *J. Medicin. Chem.*, 14, 993 (1971).
35. A. Grimison, J.H. Ridd and B.V. Smith, *J. Chem. Soc.*, 1960, 1352, 1357, 1363.
36. F.L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, 97, 1814 (1910): 121, 2616 (1922).
37. W.E. Allsebrook, J.M. Gulland and L.F. Story, *J. Chem. Soc.*, 1942, 232.
38. F. Kajfež, V. Šunjić, D. Kolbah, T. Fajdiga and M. Oklobdžija, *J. Medicin. Chem.*, 11, 167 (1968).
39. G.A. Crowe and C.C. Lynch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 72, 3622 (1950).
40. E. Eland and J. Rokach, *J. Org. Chem.*, 30, 3361 (1965).
41. M. Masui and C. Yijima, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 17, 1517 (1969).
42. H. Seidl, R. Huisgen and R. Grashey, *Chem. Ber.*, 102, 926 (1969): *J. Thesing and W. Sirrenberg, ibid.*, 92, 1748 (1959).
43. Y. Nomura, F. Furusaki and Y. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 46, 1913 (1970).

44. H. Krimm, Chem. Ber., 91, 1057 (1958).
45. R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey and H. Seidl, Chem. Ber., 101, 2568 (1968).
46. R. Huisgen, R. Grashey, H. Hauck and H. Seidl, Chem. Ber., 101, 2548 (1968).
47. Y. Iwakura, K. Uno and T. Hongu, Bull. Chem. Soc. Japan, 42, 2882 (1969).
48. R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey and H. Seidl, Chem. Ber., 102, 736 (1969).
49. G.R. Delpierre and M. Lamchen, J. Chem. Soc., 1963, 4693.
50. C.M. Suter and H.L. Hansen, J. Amer. Chem. Soc., 54, 4100 (1932).
51. E. Knüsli, Gazzetta, 79, 621 (1949); Chem. Abs., 44, 4438 (1950).
52. W.H. Houff and R.D. Schuetz, J. Amer. Chem. Soc., 75, 6316 (1953).
53. R.D. Hill and G.D. Meakins, J. Chem. Soc., 1958, 760.
54. H.T. Clarke and H.J. Bean, Org. Synth., Coll. Vol. II, p. 29 (1943).

Reprinted from

Chemical Communications

主
論
文
別
刷

NUMBER 22/1968

20 NOVEMBER

A Novel Synthesis of 2,4-Dialkyl-5-phenylthio-imidazoles

By MASAICHIRO MASUI,* CHINO YIJIMA, and KOHJI SUDA

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu, Japan)

The Chemical Society

Burlington House

London W1V 0BN

A Novel Synthesis of 2,4-Dialkyl-5-phenylthio-imidazoles

By MASAICHIRO MASUI,* CHINO YIJIMA, and KOHJI SUDA

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu, Japan)

We report preliminary results on the synthesis of imidazole derivatives by use of *N*-(1-cyanoalkyl)-alkylideneamine *N*-oxides¹ and benzenethiols.

Reaction of *N*-(1-cyanobutyl)isobutylideneamine *N*-oxide with excess of benzenethiol at room temperature for 1–2 weeks, or at 40° for 1 week, afforded a crystalline product in good yield. The

were observed when the alkyl groups at C-2 and C-4 were Pr¹, Et and Et, Pr¹ respectively,

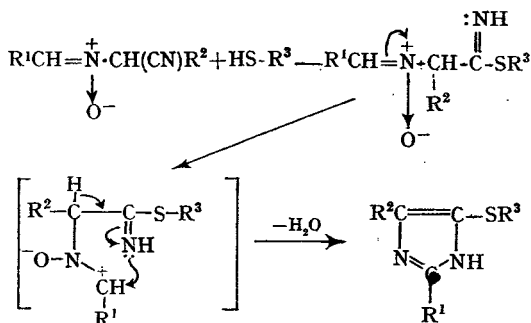
These results, combined with consideration of the structure and reactivity of the starting materials, suggest an imidazole derivative.

The following compounds have been obtained by similar methods.

1	Pr ¹	Pr ¹	Pr ⁿ	Pr ⁿ	Et	Et	Me	Pr ¹	Pr ¹	Pr ⁿ
2	Pr ¹	Et	Pr ¹	Pr ⁿ	Pr ¹	Pr ⁿ	Pr ¹	Pr ⁿ	Pr ⁿ	Pr ⁿ
3	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	Ph	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄

In addition of a small amount of piperidine accelerates the reaction. After removal of excess benzenethiol, crystallization from aqueous ethanol gave crystals, with *M*⁺ 260·13, C₁₅H₂₀N₂S, and m.p. 13·5–154°. This compound is stable to acid and base, and gave a mono-hydrochloride. The i.r. spectrum shows no absorption band in the >N–OH and –C≡N regions, but a strong NH band near 3300 cm.⁻¹ (in CHCl₃) and a strong broad band at 3000–3100 cm.⁻¹ (in KBr).² The u.v. spectrum shows λ_{max} (EtOH) 203 (ε 25,000) 210w, sh, 238 (4,500), and 246 mμ (14,000). The n.m.r. spectrum (ca. 10% in CDCl₃, with tetramethylane as internal reference) shows proton signals at 9·20 (3H, t), 8·43 (2H, m), 7·45 (2H, t), 7·03 (1H, ptet), 8·66 (6H, d), and 6·75–7·20 (5H, m), broad singlets at τ 0·89 and –1·12 (1H, NH)

The reaction route is thought to be as follows, but the detailed mechanism is not yet clear.



(Received, July 2nd, 1968; Com. 881.)

* M. Masui and C. Yijima, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2022.

² W. Otting, *Chem. Ber.*, 1956, 89, 2887.

[Chem. Pharm. Bull.
19(4) 865-866 (1971)]

UDC 547.233.04 : 547.298.1.04

Reaction of N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine
N-Oxide with Carboxamides

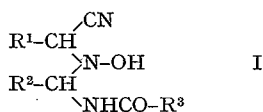
It is known that nitrones react as a 1,3-dipole with many unsaturated compounds to give cycloadducts, and with Grignard reagents and hydrogen cyanide to give hydroxylamines.¹⁾




However, all these reactions, except the cycloadditions of isocyanate, isothiocyanate,¹⁾ and N-sulfinylaniline,²⁾ involve a carbon nucleophile which attacks on the carbon atom of a nitron group.

In this communication, we wish to report the first example of a non-cyclic 1,3-addition reaction of a nitrogen nucleophile with a nitron.

When N-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide was dissolved in excess formamide at room temperature and the mixture was allowed to stand for 3—10 days, a crystalline product, consistent with the expected 1:1 adduct (I), was separated from the solution.

TABLE I. N-(1-Cyanoalkyl)N-(1'-carbonamidoalkyl) Hydroxylamine



(I)	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
a	Pr ⁿ	Pr ⁱ	H	148.5—149.0	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N ₃	56.38	8.99	19.73	56.29	8.98	19.58
b	Pr ⁿ	Pr ⁿ	H	145.0—146.5	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N ₃	56.38	8.99	19.73	56.56	8.83	19.77
c	Pr ⁱ	Pr ⁿ	H	134.0—135.0	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N ₃	56.38	8.99	19.73	56.14	8.91	20.02
d	Pr ⁱ	Pr ⁱ	H	121.5—122.0	C ₁₀ H ₁₉ O ₂ N ₃	56.38	8.99	19.73	56.51	8.91	19.46
e	Pr ⁿ	Et	H	151.5—152.0	C ₉ H ₁₇ O ₂ N ₃	54.32	8.61	21.12	54.10	8.55	21.71
f	Pr ⁱ	Et	H	138.0—139.0	C ₉ H ₁₇ O ₂ N ₃	54.32	8.61	21.12	54.21	8.52	20.71
g	Et	Pr ⁿ	H	140.0—140.5	C ₉ H ₁₇ O ₂ N ₃	54.32	8.61	21.12	54.48	8.59	21.05
h	Et	Pr ⁱ	H	154.0—154.5	C ₉ H ₁₇ O ₂ N ₃	54.32	8.61	21.12	54.21	8.65	21.16
i	Pr ⁱ	Me	H	137.0—137.5	C ₈ H ₁₅ O ₂ N ₃	51.87	8.16	22.69	52.16	8.44	22.69
j	Pr ⁱ	Pr ⁱ		155.5—156.0	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₄	62.12	7.65	19.32	61.91	7.55	19.13
k	Pr ⁱ	Pr ⁱ		146.0—148.0	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₄	62.12	7.65	19.32	62.24	7.47	19.37
l	Pr ⁿ	Pr ⁱ		150.0—150.5	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₄	62.12	7.65	19.32	61.81	7.62	18.98

1) J. Harmer and A. Macaluso, *Chem. Rev.*, **64**, 473 (1964).

2) O. Tsuge, M. Tashiro, and S. Mataka, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3877.

The reaction proceeds also in dry ethanol at room temperature and is catalyzed by sodium ethoxide.

Nicotinamide and isonicotinamide also add to the nitron in dry ethanol to give the expected 1:1 adduct. The structure of the adduct was confirmed by elemental analysis (shown in the Table) and the following spectral evidences. The infrared (IR) spectrum of (I-d) (KBr disk) exhibits strong absorptions at 3350 and 3210 cm^{-1} (NH and OH), and two characteristic absorptions of secondary amide at 1526 and 1216 cm^{-1} . The nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum of (I-d) (in $\text{DMSO}-d_6$ with tetramethylsilane as an internal reference) shows a broad singlet at τ 1.88 (1H, CHO), a singlet at 1.62 (1H, OH), a broad doublet at 1.69 (1H, NH), and a triplet at 5.76 (1H, Pri-CH-NHCO).

Many runs carried out on both aromatic and cyclic nitrones, which have no α -cyano group, failed to give the similar adduct.

The studies on the additional chemical and physical properties of the adduct, and the reaction of other amides with nitrones are now being in progress.

*Faculty of Pharmaceutical Sciences
Osaka University
Toyonaka, Osaka*

MASAICHIRO MASUI
CHINO YIJIMA
KOJI SUDA

Received January 6, 1971

Preparation of *N*-Phenyl-*N*-(α -cyanobenzyl)hydroxylamines

By MASAICHIRO MASUI,* MASASHIGE YAMAUCHI, CHINO YIJIMA, KOHJI SUDA, and KOJI YOSHIDA
(*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu, Japan*)

Reprinted from

Chemical Communications 1971

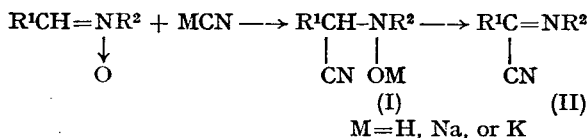
The Chemical Society, Burlington House, London W1V 0BN

Preparation of *N*-Phenyl-*N*-(α -cyanobenzyl)hydroxylamines

By MASAICHIRO MASUI,* MASASHIGE YAMAUCHI, CHINO YIJIMA, KOHJI SUDA, and KOJI YOSHIDA
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu, Japan)

Summary The first preparation of *N*-phenyl-*N*-(α -cyanobenzyl)hydroxylamines is described.

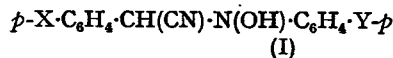
α -CYANOHYDROXYLAMINE (I), a 1,3-adduct of hydrogen cyanide with cyclic¹ and aliphatic² nitrones, is thought to be an intermediate in the reaction of hydrogen cyanide with aromatic nitrones³ and in other reactions,⁴ although no evidence for its existence has been reported. The only product actually obtained in these reactions was a cyanoimine (II). We report here the first isolation of an *N*-phenyl-*N*-(α -cyanobenzyl)hydroxylamine.



The studies on the reactivities of various nitrones with hydrogen cyanide were performed with dry alcohol as solvent, in an ice box. A pale yellow crystalline solid formed after one week, on treating α ,*N*-diphenyl nitrone with liquid hydrogen cyanide. The solid was chromatographed on a silica gel column with benzene as eluant and the second eluate fraction gave a white crystalline solid. Recrystallisation of the solid from *n*-hexane gave white needles, the m.p. of which could not be determined since they were converted into cyanoimine (II) on heating.

Evidence that the material has structure (Ia) was obtained from: (i) elemental analysis, (ii) i.r. (KBr) ν_{max} 3270 (OH), 2245 cm^{-1} (CN), (iii) n.m.r. [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] τ 3.77 (s, 1H, CHCN), 2.3—3.0 (m, 10H, ArH), 0.77 (s, 1H, OH), and (iv) on dehydration, the material gave α -cyanobenzylideneaniline (II). When aqueous alcohol was used as the reaction medium, more (II) than (I) was produced.

Compounds (Ia—i) were obtained by this procedure.



	X	Y		X	Y
(a)	H	H	(f)	CN	H
(b)	Cl	H	(g)	H	Cl
(c)	OMe	H	(h)	H	Me
(d)	Me	H	(i)	H	OMe
(e)	NMe ₂	H			

Even in alcoholic solution the hydroxylamine is gradually converted into the corresponding cyanoimine (II) at room temperature; the conversion is accelerated by the addition of bases and by raising the temperature. In dilute aqueous caustic alkali solution the dehydration occurs instantaneously even at 0°.

Preliminary studies suggested that an electron-donating substituent on the α -phenyl ring reduces the rate of dehydration, while an electron-withdrawing substituent aids the reaction. In the reaction of α -*p*-nitrophenyl-*N*-phenyl nitrone with liquid hydrogen cyanide, no hydroxylamine was obtained.

(Received, December 15th, 1970; Com. 2164.)

¹ R. Bonnett, R. F. C. Brown, V. M. Clark, I. O. Sutherland, and A. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1959, 2094.

² M. Masui and C. Yijima, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2022.

³ F. Kröhnke, *Annalen*, 1957, 604, 203; V. Bellavita, *Gazzetta*, 1935, 65, 755, 889; 1940, 70, 584; *Chem. Abs.*, 1941, 35, 2127.

⁴ F. Kröhnke and G. Kröhnke, *Chem. Ber.*, 1958, 91, 1474; F. Kröhnke and H. H. Steurnagel, *ibid.*, 1963, 96, 494.

Reactions of *N*-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine *N*-Oxides with Dipolarophiles and Nucleophiles. Part I. A Novel Synthesis of 2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoles ¹

By **Masaichiro Masui,* Kohji Suda, Masashige Yamauchi, and Chino Yijima**, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu, Japan

Reprinted from

JOURNAL
OF
THE CHEMICAL SOCIETY

PERKIN TRANSACTIONS I

1972

Reactions of *N*-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine *N*-Oxides with Dipolarophiles and Nucleophiles. Part I. A Novel Synthesis of 2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoles¹

By Masaichiro Masui,* Kohji Suda, Masashige Yamauchi, and Chino Yijima, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu, Japan

Reactions of *N*-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine *N*-oxides with thiols at room temperature yielded 2,4,5-trisubstituted imidazoles (I). The reaction was accelerated by addition of a small amount of piperidine, and inhibited when carried out above the melting temperature of the nitron in a solvent. The mechanism is discussed.

ACYCLIC aliphatic nitrones are, in general, much less stable than aromatic nitrones; few have been isolated in a pure state and there has been little work on their reactivities. Nitrones are known to react as 1,3-dipolar compounds with various dipolarophiles to give cycloaddition compounds,² and with nucleophilic reagents, such as Grignard reagents³ and hydrogen cyanide,⁴ to give hydroxylamine derivatives as noncyclic addition products. These reactions are all with carbon nucleophiles; no reactions with other nucleophiles have been reported.

reports that the reactions of $\beta\gamma$ -unsaturated nitriles with the nucleophiles hydrazine and hydroxylamine yield pyrazoles⁷ and isoxazoles,⁸ respectively. In fact the reactions of the title nitrones with thiols gave a series of new imidazole derivatives, 2,4(5)-dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoles, in high yield.

N-(1-Cyanobutyl)isobutylideneamine *N*-oxide (A; R¹ = Prⁿ, R² = Prⁱ)^{4a} was mixed with excess of benzenethiol. After 1–2 weeks at room temperature a crystalline product had formed. When the reaction was carried out at a higher temperature, not exceeding

TABLE I
2,4,5-Trisubstituted imidazoles (I)

	Yield (%)	M.p. (°C)	Found (%)			Formula	Required (%)			U.v.* λ_{\max}/nm (log ϵ)
			C	H	N		C	H	N	
(Ia)	91	155.0–155.5	69.55	7.7	10.95	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ S	69.3	7.75	10.8	203 (4.40), 238 (4.16)
(Ib)		156.5–15.75	69.2	7.65	10.75					203 (4.37), 238 (4.13)
(Ic)		126.0–126.5	69.55	7.7	10.7					203 (4.41), 238 (4.17)
(Id)		160.0–160.5	69.1	7.65	10.8					206 (4.30), 238 (4.15)
(Ie)		119.0–120.0	68.45	7.3	11.55	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ S	68.35	7.4	11.4	206 (4.32), 238 (4.16)
(If)		125.0–127.0	68.2	7.15	11.15					206 (4.32), 238 (4.18)
(Ig)		181.5–182.5	68.35	7.35	11.6					206 (4.31), 238 (4.16)
(Ih)		164.5	67.25	6.95	12.2	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S	67.3	6.95	12.05	206 (4.32), 238 (4.11)
(Ii)	81	165.0–166.0	70.15	8.0	10.25	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ S	70.05	8.1	10.2	207 (4.41), 238 (4.20)
(Ij)	75	148.0–148.5	70.7	7.95	10.0					207 (4.48), 238 (4.15)
(Ik)	86	178.5–180.0	81.05	6.55	9.5	C ₁₅ H ₁₈ ClN ₂ S	61.15	6.5	9.5	209 (4.26), 254 (4.25)
(Il)	81	167.0–167.5	66.4	7.8	9.9	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ OS	66.25	7.65	9.65	203 (4.36), 243 (4.21), 255 (4.03) †
(Im)	95	193.5–194.0	58.95	6.25	13.6	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	59.05	6.3	13.8	218 (4.31), 330 (4.15)
(In)	88	184.5–185.0	73.5	7.05	9.05	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ S	73.6	7.15	9.05	221 (4.76), 237 (4.37), † 301 (3.93)
(Io)	28	182.0–183.5	73.5	7.2	8.9					217 (4.68), 249 (4.72), 284 (4.08)
(Ip)		133.0	58.7	7.05	10.25	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S ₂	58.7	6.8	10.55	222 (4.13), 262 (3.80) †
(Iq)	18	88.0–89.0	69.75	8.0	10.0	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ S	70.05	8.1	10.2	215 (4.12), 253 (3.68)
(Ir)	9	121.0–121.5	62.2	9.45	12.9	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ S	62.25	9.5	13.2	218 (4.01), 240 (3.76) †
(It)		166.5–167.0	66.2	6.5	12.9	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ S	66.05	6.45	12.85	207 (4.32), 239 (4.12)

* (Ia–j) and (It) have a shoulder at 246–251 nm (log ϵ 4.10–4.15). † Shoulder.

Thiols are reactive nucleophiles, which give sulphides with acrylonitriles.⁵ Sulphur⁶ and sulphur compounds such as sulphur dioxide^{4b} deoxygenate nitrones, yielding the corresponding azomethines.

We have studied the reactions of thiols with the title nitrones to see whether the nitrones are deoxygenated or whether addition compounds are formed. We were also interested in the behaviour of the nitrile group towards thiols in the reaction, because there are

¹ Preliminary report, M. Masui, C. Yijima and K. Suda, *Chem. Comm.*, 1968, 1400.

² (a) J. Hamer and Macaluso, *Chem. Rev.*, 1964, **64**, 473; (b) G. R. Delpierre and M. Lamchen, *Quart. Rev.*, 1965, **19**, 329.

³ (a) A. Dornov, H. Gehrt, and F. Ische, *Annalen*, 1954, **585**, 220; (b) G. E. Utzinger and F. A. Regenass, *Helv. Chim. Acta*, 1954, **37**, 1892.

⁴ (a) M. Masui and C. Yijima, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2022; (b) R. Bonnett, R. F. C. Brown, V. M. Clark, I. O. Sutherland, and A. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1959, 2094.

the m.p. (62–65°) of the nitron, or when a little piperidine was added, it was complete within 2–4 days. The products were the imidazoles (Ia–p) (Table I). Incubation above the m.p. of the nitron, addition of acids, or use of solvents inhibited the reaction, which was not affected by u.v. or visible light.

The product (Ia) (M^+ 260.13 by mass spectrometry; C₁₅H₂₀N₂S by elemental analysis) was apparently formed by addition of benzenethiol to the nitron with

⁵ R. M. Ross, H. L. Bushey, and R. J. Rolih, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, **73**, 540.

⁶ (a) V. Bellavita and N. Cagnoli, *Gazzetta*, 1939, **69**, 602 (*Chem. Abs.*, 1940, **34**, 1978); (b) M. N. Shchukina and G. S. Predvoditeleva, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.*, 1956, **110**, 230 (*Chem. Abs.*, 1957, **51**, 4996).

⁷ (a) P. Schmidt and J. Pruey, *Helv. Chim. Acta*, 1968, **41**, 306; (b) I. Iwai and N. Nakamura, *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*, 1966, **14**, 1277.

⁸ E. Haruki, Y. Hirai, and E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 1968, **41**, 267.

loss of one water molecule, *i.e.* it could have been a cyanoimine (C), produced *via* a hydroxylamine (B) (a simple 1,3-dipolar addition product of the nitrene with the thiol) (Scheme 1). Similar reactions of hydroxylamines with loss of water (Scheme 2) have

for imidazoles. Apparently the nitrile group on the α -carbon atom has taken part in the reaction.

The products (I) have stronger u.v. absorption bands (see Table 1) than benzenethiol¹² [λ_{\max} 207 (log ϵ 4.11) and 236 nm (4.00)], implying that they contain an

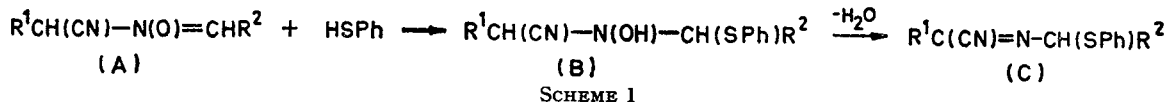


TABLE 2
Chemical shifts (τ values) and coupling constants (Hz) for the imidazoles (I) ^a in CDCl_3

	a	b	c	d	e	f	X	Y	NH	J_{ab}	J_{bc}	J_{de}	J_{et}
(Ia)	7.45	8.43	9.20	7.03	8.76		2.8—3.2		-1.11	7.5	6.9	7.1	
(Ib)	6.83	8.82		7.40	8.37	9.14	2.8—3.1		-0.27	7.0		7.4	6.9
(Ic)	7.41	8.40	9.18	7.40	8.39	9.14	2.8—3.1		-0.86	7.2	6.8	7.4	6.9
(Id)	6.82	8.78		6.97	8.72		2.8—3.1		0.39	7.0		7.0	
(Ie)	7.44	8.44	9.19	7.41	8.82		2.8—3.1		0.60	7.5	6.9	7.6	
(If)	6.83	8.83		7.39	8.83		2.8—3.2		-1.12	6.9		7.6	
(Ig)	7.35	8.86		6.98	8.73		2.8—3.1		0.89	7.5		7.2	
(Ih)	6.83	8.84		7.75			2.8—3.1		0.30	7.0			
(Ii)	7.42	8.43	9.17	7.01	8.73		3.07	7.73	0.74	7.5	6.8	7.0	
(Ij)	7.46	8.44	9.19	7.03	8.75		2.9—3.5	7.68	1.40	7.3	6.8	7.0	
(Ik)	7.43	8.44	9.18	6.99	8.74		2.83, 3.09		-0.34	7.5	6.9	7.1	
(Il)	7.40	8.44	9.16	7.00	8.74		2.97, 3.26	6.28	0.51	7.5	7.0	7.2	
(Im) *							1.97, 2.94		3.9				
(In)	7.47	8.52	9.24	7.06	8.81		1.6—3.2		-0.12	7.5	7.0	6.9	
(Io)	7.38	8.41	9.14	6.96	8.72		2.2—3.0		2.0	7.4	6.8	7.0	
(Ip)	7.30		9.11	7.10	8.74		2.7—3.2		0.63	7.4	7.0	7.1	
(Iq)	7.62		9.15	7.01	8.75		6.18			7.6	6.9	7.2	
(Ir) †	7.41	8.40	9.06	6.99	8.69		7.35		-2.1	7.2	6.8	6.9	
(It)	7.39	8.89		7.71			2.8—3.0		0.98	7.5			

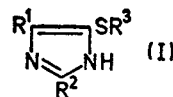
* Only slightly soluble in CDCl_3 . † In CCl_4 .

^a X = C_6H_4 for (Ia—p) and (It), X = CH_2 for (Iq and r); Y = substituent.

been reported,^{2,9} supporting this conclusion. However compound (Ia) was not hydrolysed by refluxing with sodium hydroxide or aqueous hydrogen chloride.

The i.r. spectra of compounds (Ia—p) showed no $\text{C}\equiv\text{N}$ absorption but a strong broad band at 3200—2300 cm^{-1} (in KBr) and a single strong band near 3400 cm^{-1} (2% in CHCl_3). The hydrochlorides (IIa and d) show a stronger ammonium band at 2850—2550 cm^{-1} than the corresponding free amines (Ia and d) and two absorptions at 1730 and 1615 cm^{-1} which may be assigned to the $-\text{C}=\text{NH}^+$ group. Methylation of compound (Id) with methyl iodide introduced one methyl group to give compound (IIIId), with loss of the i.r. absorption at 3200—2300 (in KBr) or 3430 cm^{-1} (2% in CHCl_3). Thus the original product was not (C), but a stable compound containing an N—H and/or an =N— system. The i.r. data correspond well with those reported^{10,11}

auxochromic group interacting with the phenylthio-system. The imidazole ring shows two absorption



R ¹	R ²	R ³	R ¹	R ²	R ³
a; Pr ⁿ	Pr ⁱ	Ph	k; Pr ⁿ	Pr ⁱ	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
b; Pr ⁱ	Pr ⁿ	Ph	l; Pr ⁿ	Pr ⁱ	<i>p</i> -MeO·C ₆ H ₄
c; Pr ⁿ	Pr ⁿ	Ph	m; Pr ⁿ	Pr ⁿ	<i>p</i> -O ₂ N·C ₆ H ₄
d; Pr ⁱ	Pr ⁱ	Ph	n; Pr ⁿ	Pr ⁱ	1-C ₁₀ H ₇
e; Pr ⁿ	Et	Ph	o; Pr ⁿ	Pr ⁱ	2-C ₁₀ H ₇
f; Pr ⁱ	Et	Ph	p; Pr ⁿ	Pr ⁱ	2-Thienyl
g; Et	Pr ⁱ	Ph	q; Pr ⁿ	Pr ⁱ	CH ₂ Ph
h; Pr ⁱ	Me	Ph	r; Pr ⁿ	Pr ⁱ	Et
i; Pr ⁿ	Pr ⁱ	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	s; Pr ⁿ	Pr ⁱ	Bu
j; Pr ⁿ	Pr ⁱ	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	t; Et	Me	Ph

bands,¹³ at 210 (log ϵ 3.7) and 250 nm (1.8); thus a structure in which a sulphur atom interacts with both

¹¹ H. Zimmermann, *Z. Electrochem.*, 1961, **65**, 821.

¹² H. P. Kock, *J. Chem. Soc.*, 1949, 387.

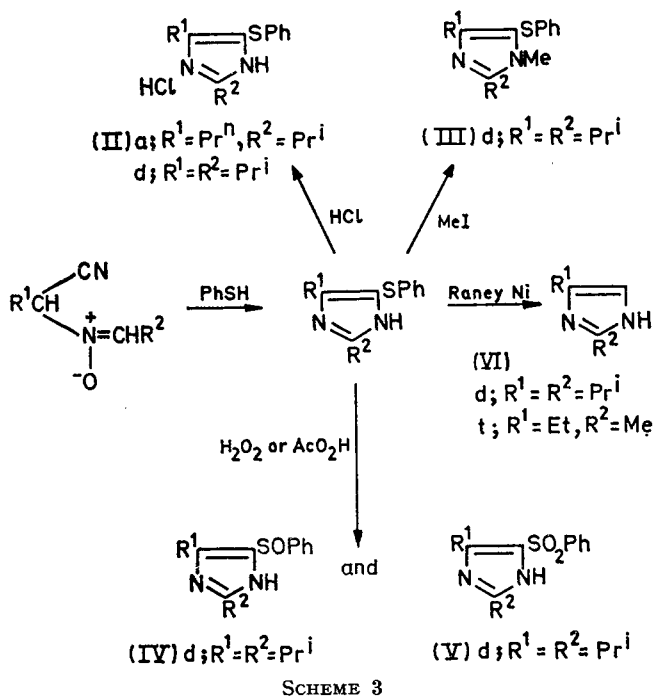
¹³ E. A. Braude, *Ann. Reports.*, 1945, **42**, 105.

⁹ V. Bellavita, *Gazzetta*, 1940, **70**, 584 (*Chem. Abs.*, 1941, **35**, 2127).

¹⁰ W. Otting, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 2887.

chromophores is not in conflict with the u.v. spectrum. The n.m.r. data (Table 2)* also support structure (I). The signals for (Ia) at τ 7.45 (t, 2H) and 7.03 (septet, 1H) are as expected for CH=C= systems; spin decoupling showed that the latter signal was only coupled to that at τ 8.76. All the compounds showed a signal due to exchangeable N-H.

Oxidation of compound (Id) with hydrogen peroxide or peracetic acid gave the corresponding sulphoxide (IVd) and sulphone (Vd). Treatment of (Id) with Raney nickel gave 2,4(5)-di-isopropylimidazole (VIId), identified by analysis and spectra. Compound (VIIt), obtained similarly, was converted into its oxalate, which was identical (mixed m.p. and i.r. spectra) with an authentic sample.¹⁴



Thus all the products appear to be 2,4,5-trisubstituted imidazoles, and the reactions described are summarized in Scheme 3.

When the reaction was carried out in a solvent, such as ethanol, dioxan, or benzene, the yield of imidazole was very low. The yield decreased with decrease in the dielectric constant of the solvent, suggesting that the reaction is ionic.

In general, alkanethiols have larger pK_a values¹⁵ and should be more nucleophilic than aromatic ones. However, in the case of ethane-, butane-, and toluene- α -thiol the imidazole was only obtained, in low yield, when piperidine was used as a catalyst (Iq—s).

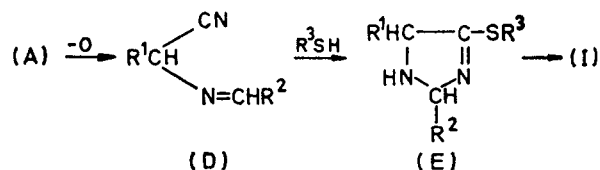
* Some of the n.m.r. data for (Ia) reported previously¹ were incorrect; τ 8.66 and 6.75—7.20 should be 8.76 and 2.8—3.2, respectively.

¹⁴ A. Windaus and W. Langenbeck, *Ber.*, 1922, **55**, 3706.

¹⁵ (a) M. M. Kreevoy, E. T. Harper, R. E. Duvall, H. S. Wilgus, and L. T. Ditsch, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 4899; (b) B. Dmuhovskiy, F. B. Zienty, and W. A. Verdenburgh, *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 865.

From the foregoing results three reaction routes seem possible.

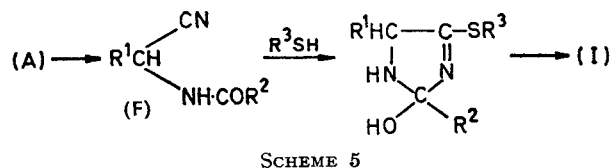
Route 1: the nitron is deoxygenated by the thiol to form an azomethine intermediate (Scheme 4).



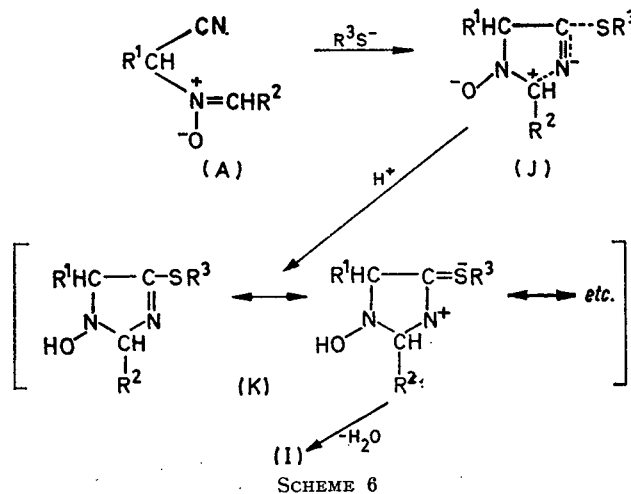
Route 2: the nitron rearranges to give the corresponding amide intermediate (Scheme 5).

Route 3: the nitron undergoes a specific reaction (Scheme 6).

A mechanism similar to route 1 has been proposed for the formation of the imidazolidinethione (H)



from aminoacetonitrile, hydrogen sulphide, and acetone (Scheme 7); the azomethine intermediate (G) was isolated.¹⁶ It is unlikely, however, that structure (E)

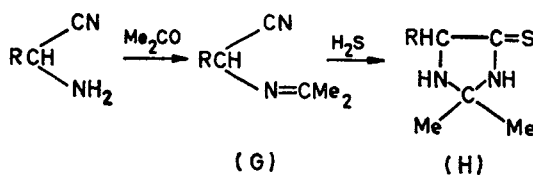


undergoes dehydrogenation under the reaction conditions, and *N*-propylidene- α -cyanopropylamine (D; $R^1 = R^2 = Et$), synthesized independently, did not give compound (I) with benzenethiol under the conditions used. 2-Acetamidobutyronitrile¹⁷ (F; $R^1 = Et$, $R^2 = Me$), synthesized independently also did not give compound (I) on treatment with benzenethiol under similar conditions. Hence, routes 1 and 2 are excluded.

¹⁶ A. H. Cook, I. Heilbron, and A. P. Mahadevan, *J. Chem. Soc.*, 1949, 1061.

¹⁷ W. L. Hawkins and B. S. Biggs, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 253.

When the nitron (A) was mixed with a slight excess of benzenethiol the i.r. spectrum (liquid film) immediately developed a strong, broad band at about



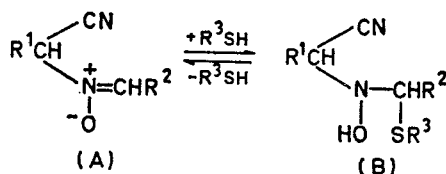
SCHEME 7

3400 cm^{-1} . The nitrile band of the mixture, like that of the nitron (A) is weak,^{4a} and the water formed in the reaction gradually obscured the i.r. spectrum as the reaction proceeded, so that it was impossible to follow the change in strength of the nitrile band with time. However, after about 6 days, double-bond absorption was noticed at about 1670 cm^{-1} ; this gradually disappeared as the imidazole was produced.

In reactions with alkanethiols, the i.r. spectrum of the mixtures slowly developed the same strong, broad band. This band appeared immediately in the presence of a small amount of piperidine. The absorptions at 3060 and 1590 cm^{-1} due to the $\text{CH}=\text{N}$ of the nitron disappeared when this strong band appeared. On removal of the thiol from the reaction mixture at an early stage under reduced pressure, the original nitron was recovered almost quantitatively.

In the light of these observations, the absorption at 3400 cm^{-1} seems to be due to a hydroxy-group, which results from either protonation of the nitron by the thiol or the rapid formation of structure (B). However, the pK_a values for nitrons are in the range 2–4 in ethanol-water (1 : 9)¹⁸ and under these conditions the pK_a of benzenethiol is much higher (*ca.* 7). An acid so weak is unlikely to protonate significantly a base as weak as a nitron.

If the i.r. absorption at about 3400 cm^{-1} is considered to be due to a hydroxy-group, the foregoing results could be explained in terms of the reversible system shown in Scheme 8, in which the conversion is easy



SCHEME 8

and rapid.* As the ultimate reaction product is (I), the hydroxylamine (B) is probably not an intermediate on the main reaction path. On evaporation of thiol from the reaction mixture, or on formation of the imidazole derivatives, (B) should easily convert into (A).

* We thank the referees for suggestions concerning the interpretation.

¹⁸ M. Masui and C. Yijima, *J. Chem. Soc. (B)*, 1966, 56.

¹⁹ A. W. Baker and G. H. Harris, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, 82, 1923.

²⁰ M. Masui, M. Yamauchi, C. Yijima, K. Suda, and K. Yoshida, *Chem. Comm.*, 1971, 312.

Thus, if the reaction takes place with the nitron (A), route 3 is thought to be possible (Scheme 6).

In route 3, the nitrile group is strongly polarized by nucleophilic attack of the thiolate anion, resulting in enhancement of its nucleophilic reactivity, and subsequently the intermediate (K) must be produced by an intramolecular Ritter-type reaction. This intermediate (K) would be stabilized by the 3d orbital contribution of the sulphur atom. A similar contribution has been reported in the case of thioesters.¹⁹ Furthermore, such a contribution by the sulphur atom would make the subsequent dehydration easy, since the C–H system between the two nitrogen atoms should be much more acidic. The formation of intermediate (K) would be expected to proceed more readily with aromatic thiols for these can contribute resonance stabilization.

The catalytic action of piperidine may be due to its ability to promote the formation of thiolate anion, and to accelerate the dissociation of the removal of the N–CH–N proton in (K). In the dehydration of *N*-aryl-*N*-(α -cyanobenzyl)hydroxylamines, a similar marked basic catalysis is observed.²⁰

Consequently, it seems likely that imidazole derivatives are produced through route 3.

Under the conditions used, the thiolate ion attacking the nitrile would presumably be very nucleophilic, since it cannot be solvated. Use of solvents would also reduce the concentration of reactants, and hence result in decrease in the reaction rate. Furthermore, aprotic nonpolar solvents suppress the dissociation of thiol to thiolate ion²¹ and protic solvents would solvate both carbonium ion and thiolate ion. These effects would explain the reaction inhibition observed.

In dimethyl sulphoxide the thiol was oxidised very rapidly.

EXPERIMENTAL

U.v. spectra were recorded for solutions in ethanol with a Shimadzu QV-50 instrument. I.r. spectra were recorded with a JASCO BG-402G instrument and n.m.r. spectra with a Hitachi H-60 instrument for solutions in deuteriochloroform with tetramethylsilane as internal reference.

p-Methoxybenzenethiol, *p*-chlorobenzenethiol,²² naphthalene- α -thiol,²³ and thiophen-2-thiol²⁴ were prepared and purified as described in the literature; other thiols were commercial products.

2,4(5)-Dialkyl-5(4)-phenylthioimidazoles (Ia–p).—The *N*-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine *N*-oxide (10 mmol), the thiol (11 mmol), and piperidine (0.2 mmol) in a stoppered vessel were warmed to a temperature below the m.p. of the nitron. The product crystallized within 2–4 days. Disulphide and excess of thiol were separated by refluxing with *n*-hexane. The product (I) was recrystallized from ethyl acetate or aqueous ethanol. Usually the yield

²¹ (a) G. Schwarzenbach, *Helv. Chim. Acta*, 1932, 15, 1468; (b) J. Burkus, *J. Org. Chem.*, 1961, 27, 474.

²² C. M. Suter and H. L. Hansen, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1932, 54, 4100.

²³ E. Knütsli, *Gazzetta*, 1949, 79, 621 (*Chem. Abs.*, 1950, 44, 4438).

²⁴ W. H. Houff and R. D. Schuetz, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 6316.

was 80–90%. With crystalline thiol derivatives, excess of nitrone was used to melt the mixture below the m.p. of the nitrone. Compounds (I) are soluble in ethanol, ethyl acetate, acetone, diethyl ether, chloroform, and acetic acid, but scarcely soluble in cold benzene and insoluble in n-hexane, light petroleum, and water.

Preparation of the Imidazole (Ia); Solution Reactions.—Dried solvent (20 ml) (ethanol or dioxan), *N*-(1-cyanobutyl)isobutylideneamine *N*-oxide (850 mg), benzenethiol (640 mg), and piperidine (15 mg) were mixed in a stoppered vessel. The solvent was evaporated off under reduced pressure, and the residue was dissolved in ether and extracted with 3*N*-hydrochloric acid. The aqueous layer was neutralized with 3*N*-sodium hydroxide and extracted with ether. The ether was evaporated off to leave crude imidazole (Ia), which was recrystallized from ethanol-water. The yield of (Ia) from ethanol solution was 26% after 50 days and from dioxan solution was only 12.5% after 80 days.

Various amounts of dry benzene, the nitrone (250 mg), and benzenethiol (260 mg) were mixed in a stoppered vessel. After 2 months benzene and unchanged thiol were removed under reduced pressure, leaving an oil. This treatment gave the following yields of imidazole:

Benzene (mg)	21	53	212	424
Yield of imidazole (%)	50	44	28	23

5(4)-Alkylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazoles (Iq—s).—*N*-(1-Cyanobutyl)isobutylideneamine *N*-oxide (10 mmol), alkanethiol (15 mmol) and piperidine (0.3 mmol) were mixed in a stoppered vessel. After 1–2 weeks, ether was added and the mixture was extracted with 3*N*-hydrochloric acid. The aqueous solution was neutralized with 3*N*-sodium hydroxide and extracted with ether. The extract was dried (CaCl₂) and evaporated; the residue gave the imidazole. If the residue was still impure, it was applied to a neutral alumina column and eluted with benzene-ethyl acetate (4:1 v/v). The three following imidazoles were obtained by this procedure, and their oxalates were recrystallized from acetone-light petroleum: **5(4)-Benzylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (Iq)**, needles (from acetone-water); *oxalate*, m.p. 146–147.5° (Found: C, 59.35; H, 6.65; N, 7.7. C₁₈H₂₄N₂O₄S requires C, 58.9; H, 6.55; N, 7.75%); **5(4)-ethylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (Ir)**, needles (from ethanol-water); *oxalate*, m.p. 177.5–178.5° (Found: C, 51.65; H, 7.35; N, 9.2. C₁₈H₂₂N₂O₄S requires C, 51.8; H, 7.35; N, 9.25%); **5(4)-butylthio-2-isopropyl-4(5)-propylimidazole (Is)**, oil (11%), b.p. 131–140° (bath) at 0.08 mmHg; *oxalate*, m.p. 178.5–180.0° (Found: C, 54.5; H, 7.9; N, 8.45. C₁₅H₂₆N₂O₄S requires C, 54.55; H, 7.95; N, 8.5%).

2-Isopropyl-5(4)-phenylthio-4(5)-propylimidazole Hydrochloride (IIa).—The imidazole (Ia) was refluxed with a large excess of 10% hydrochloric acid; when it had all dissolved the solution was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue gave the *hydrochloride* (ca. 80%), m.p. 130.5–132.0° (from ethanol-ether) (Found: C, 60.45; H, 7.15; N, 9.65. C₁₅H₂₁ClN₂S requires C, 60.75; H, 7.15; N, 9.45%). Similarly the *hydrochloride* (IIId) was obtained from (Id); m.p. 152–154° (Found: C, 60.65; H, 7.45; N, 9.35. C₁₅H₂₁ClN₂S requires C, 60.75; H, 7.15; N, 9.45%).

2,4(5)-Di-isopropyl-1-methyl-5(4)-phenylthioimidazole (IIIId).—The imidazole (Id) (5 g) in methanol (70 ml) was mixed with methyl iodide (8 g); potassium carbonate

(3 g) was added and the mixture was refluxed for 7 h on a water-bath. Methanol was removed under reduced pressure and the residue was extracted several times with ether. Evaporation of the extracts yielded a syrup and the starting material (1.0 g). The residue was extracted with n-hexane and applied to a silica gel column. The column was eluted with n-hexane and the eluate was decolorized with active charcoal. The hexane was evaporated off to leave the crystalline *product* (59%), m.p. 67–69° (from light petroleum) (Found: C, 70.2; H, 7.95; N, 10.2. C₁₈H₂₂N₂S requires C, 70.15; H, 8.1; N, 10.2%), ν_{\max} . 2865 cm⁻¹ (*N*-alkyl C-H stretch),²⁵ τ 6.64 (3H, s), soluble in ethanol, ether, benzene, and acetic acid, slightly soluble in light petroleum and insoluble in water.

5(4)-(p-Aminophenylthio)-2,4(5)-dipropylimidazole Hydrochloride.—The imidazole (Im) (1 g) was dissolved in ethanol (100 ml), and stirred with granular metallic tin (2 g), hydrochloric acid (35%; 20 ml), and tin chloride (2 g) for 24 h. Then aqueous 10% sodium hydroxide (80 ml) was added and the precipitate was filtered off. The filtrate was evaporated to dryness and the residue was extracted with ether. The extract was treated with calcium chloride for 1 day and then evaporated to a syrup. The syrup was dissolved in ether and dry hydrogen chloride gas was passed through the solution to obtain the crystalline *product* (44%), m.p. 216° (from ethanol-ether) (Found: C, 57.7; H, 7.1; N, 13.3. C₁₅H₂₂ClN₂S requires C, 57.8; H, 7.1; N, 13.5%).

2,4(5)-Di-isopropyl-5(4)-phenylsulphonylimidazole (IVd).—The imidazole (Id) (2 g) was dissolved in acetic acid (20 ml); 30% hydrogen peroxide (20 ml) was added and the mixture was left at room temperature for 1 week. It was then evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethanol (5 ml). Addition of water yielded a crystalline *solid* (53%), m.p. 183–185° (from acetone) (Found: C, 65.55; H, 7.3; N, 9.95. C₁₅H₂₀N₂O₂S requires C, 65.25; H, 7.3; N, 10.15%), ν_{\max} . (KBr) 1021 cm⁻¹.

2,4(5)-Di-isopropyl-5(4)-phenylsulphonylimidazole (Vd).—The imidazole (Id) (5 g) was dissolved in acetic acid (90 g) containing peracetic acid (9%) and left for 10 days at ca. 5°. Then aqueous sodium hydroxide (N; 10 ml) was added and the mixture was evaporated under reduced pressure. The resulting crystalline *solid* was dissolved in acetone to separate it from insoluble salt. The solution was concentrated, and water was added until it became cloudy. Then the mixture was cooled in ice-water to give the *product* (63%), m.p. 152–153° (Found: C, 61.25; H, 6.85; N, 9.5. C₁₅H₂₀N₂O₂S requires C, 61.7; H, 6.9; N, 9.6%), ν_{\max} . (KBr) 1301 and 1142 cm⁻¹.

2,4(5)-Di-isopropylimidazole (VID).—The imidazole (Id) (2 g) was dissolved in dry ethanol (150 ml) and mixed with Raney nickel (5 g). The mixture was refluxed for 6 h. The nickel was then removed and the ethanol was evaporated off under reduced pressure. The residue was applied to a silica gel column, which was eluted with chloroform and then ether, and the crystalline *product* (68%) was obtained from the latter eluate m.p. 140–142° (sealed tube) (from ether-light petroleum) (Found: C, 70.95; H, 10.5; N, 18.4. C₉H₁₆N₂ requires C, 71.0; H, 10.6; N, 18.4%), λ_{\max} . (99% EtOH) 212.5 nm (log ϵ 3.89), τ 6.89 (1H, septet), 8.76 (6H, d), 7.02 (1H, septet), 8.71 (6H, d), 3.39 (1H, s), and –0.26 (1H, s).

4(5)-Ethyl-2-methylimidazole-2-thiol (2 g) was desulphurized with Raney nickel in ethanol

to give 4-ethylimidazole (1.5 g), b.p. 135—140° (bath) at 3 mmHg, which was converted into compound (VI_t) by a reported method.¹⁴ The oxalate was obtained from the ethereal solution and recrystallized from methanol-light petroleum; yield 8 mg, m.p. 139—140°.

(b) The imidazole (It) (0.8 g) was dissolved in dry ethanol (50 ml) and mixed with Raney nickel (2.5 g). The nickel was then removed and the ethanol was evaporated off under reduced pressure. The product (VI_t) was distilled *in vacuo*; yield 430 mg, b.p. 128—134° (bath) at 1 mmHg; oxalate, m.p. 140—141° (from methanol-light petroleum) (Found: C, 48.0; H, 6.05; N, 13.95. Calc. for C₈H₁₂N₂O₄:

²⁸ H. T. Clarke and H. J. Bean, *Org. Synth.*, 1943, Coll. Vol. II, p. 29.

C, 48.0; H, 6.05; N, 14.0%); picrate, m.p. 93—94° (from water) (Found: C, 42.3; H, 3.8; N, 20.7. Calc. for C₁₂H₁₃N₅O₇: C, 42.5; H, 3.85; N, 20.65%).

N-Propylidene- α -cyanopropylamine (D; R¹ = R² = Et). —Excess of propionaldehyde was added to 2-aminobutyronitrile²⁸ in a stoppered vessel and the mixture was set aside for a day at room temperature. The organic layer was separated from the water produced and distilled in a stream of nitrogen under reduced pressure; b.p. 84—85° at 5 mmHg. A colourless viscous liquid was obtained which was unstable and gradually decomposed in air with colouration; ν_{max} 1628 (C=N) and 2270 cm⁻¹ (C≡N).

[1/2441 Received, 20th December, 1971]

Reaction of N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxide with Dipolarophiles and Nucleophiles. II.¹⁾ 1,3-Addition Reaction with Carboxamides

MASAICHIRO MASUI, KOHJI SUDA, and CHINO YIJIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University²⁾

(Received March 11, 1972)

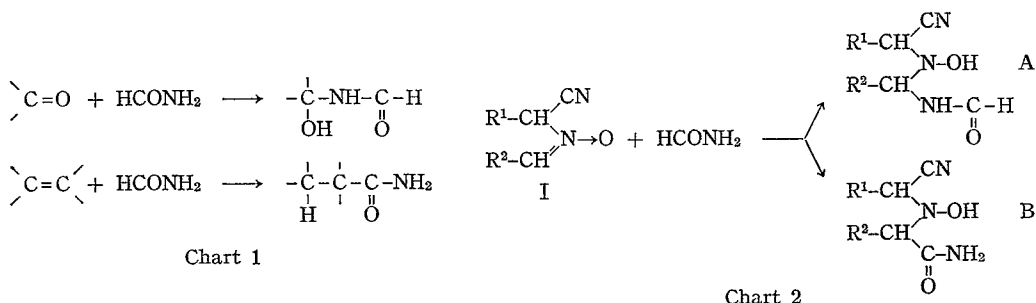
N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide reacts with carboxamides to give N-(1-cyanoalkyl)-N-(1'-carboxamido-alkyl)hydroxylamines. The reaction is catalyzed by strong bases. On warming in solvents these adducts readily decompose to the starting nitrones and amides, and the decomposition is accelerated by elevation of temperature.

The cyclo-additions of nitrones to unsaturated compounds have been extensively studied by many workers³⁾ and many of the features of these reactions are now well understood. The reactions of Grignard's reagents,⁴⁾ hydrogen cyanide,⁵⁾ or nitromethane⁶⁾ with nitrones, which do not involve cyclo-addition, have also been studied and these reactions are thought to be nucleophilic additions of carbon nucleophiles to nitrones. Except for our previous communication,⁷⁾ there have been no reports on the addition of nucleophiles other than carbon nucleophiles to nitrones.

The present paper describes detailed experiments on the addition of several carboxamides to nitrones.

Result and Discussion

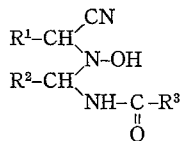
As we have already briefly reported, N-(1-cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide (I) reacts with formamide in a 1:1 molar ratio to give an adduct (II). Formamide is known to react with unsaturated bonds in two different fashions as follows.^{8,9)} Hence, the adduct seems to be a hydroxylamine involving either a secondary amide or a primary amide moiety.






In the spectra of the adducts (II) two characteristic absorptions are observed at 1522—1528 and 1204—1216 cm^{-1} , which correspond to amide II and amide III bands, respectively, of secondary amides.

- 1) Part I: M. Masui, K. Suda, M. Yamauchi, and C. Yijima, *J. Chem. Soc. Perkin I*, in press.
- 2) Location: *Toneyama, Toyonaka, Osaka*.
- 3) J. Hamer and A. Macaluso, *Chem. Rev.*, **64**, 473 (1964).
- 4) A. Dornov, H. Gehrt, and F. Ische, *Ann.*, **585**, 220 (1954); G. E. Utzinger and F. A. Regeness, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 1892 (1954).
- 5) M. Masui, Y. Tsuda, and C. Yijima, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4063.
- 6) R. Bonnett, R.F.C. Brown, V.M. Clark, I.O. Sutherland, and A. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2094.
- 7) M. Masui, C. Yijima, and K. Suda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 865 (1971).
- 8) G.A. Crowe and C.C. Lynch, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3622 (1950).

TABLE I. IR Spectral Data on II



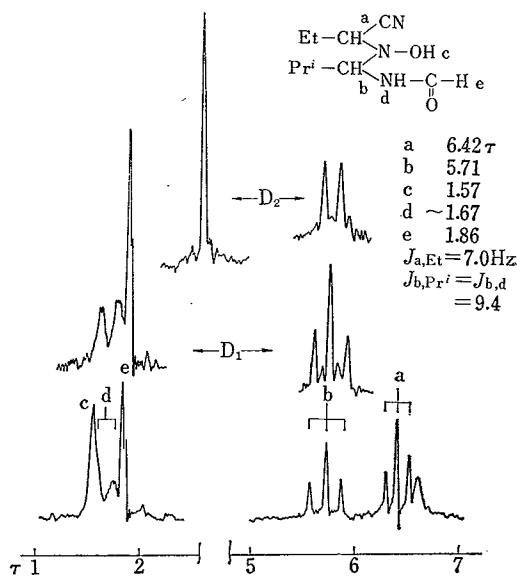
II	R ¹	R ²	R ³	IR (cm ⁻¹ , KBr)					
				OH and NH	C≡N	C=O	Amide II	Amide III	
a	Pr ⁿ	Pr ⁱ	H	3360	3200	2230	1652	1522	1216
b	Pr ⁿ	Pr ⁿ	H	3355	3190	2230	1651	1526	1212
c	Pr ⁱ	Pr ⁿ	H	3345	3210	2240	1656	1528	1210
d	Pr ⁱ	Pr ⁱ	H	3350	3220	2240	1659	1526	1216
e	Pr ⁱ	Me	H	3340	3205	2240	1641	1529	1230
f	Et	Pr ⁿ	H	3350	3200	2240	1647	1522	1204
g	Et	Pr ⁱ	H	3355	3190	2230	1668	1523	1214
h	Pr ⁱ	Pr ⁱ		3350	3190	2230	1645	1528	1303
i	Pr ⁱ	Pr ⁱ		3295	3175	2230	1630	1532	1303
j	Pr ⁿ	Pr ⁱ		3265	3190	2230	1635	1532	1297

The nuclear magnetic resonance (NMR) spectrum of (IIg) showed a rather broad doublet due to the proton of a secondary amide at τ 1.67. There are two possible explanations of this phenomenon: (1) the rotation around the C-N bond is hindered or (2) the N-H proton exchanges slowly so that it is coupled to protons on adjacent carbons. The results shown in Fig. 1 and Table II support the latter possibility. The triplet at τ 5.71 and doublet at τ 1.86 were assigned to the proton b and the formyl proton e, respectively. Both protons couple with the proton on the adjacent nitrogen. On D₂O treatment, the OH proton signal at τ 1.57 immediately disappeared, but the NH proton signal decreased gradually, and with concomitant gradual replacement of the signals b and e by a new doublet and a singlet, respectively.

Thus, the adduct is not B but A.

When R² was a normal alkyl chain, proton b on the asymmetrical centre gave rise to a complicated multiplet which could not be assigned definitely.

All the primary amides investigated other than formamide are crystalline solids at room temperature, so their reactions with I were studied in various solvents. Among the many amides tested, nicotinamide and isonicotinamide also gave 1:1 adducts which were confirmed

Fig. 1. NMR Spectrum of IIg (DMSO-d₆)D₁: ten minutes after D₂O treatmentD₂: five hours after D₂O treatment

to be (IIh—j) from their infrared (IR) spectra. On reaction of I with other amides no adducts could be isolated.

TABLE II. Chemical Shift (τ) and Coupling Constant (J , Hz) of II

II ^{a)}	a	b	c	d	e	J_{aR^1}	J_{bR^2}	J_{dR^3}	J_{bd}
a	6.33	5.70	1.58	~1.69	1.88	6.5	9.5	1.7	9.5
b	6.28	~5.25	1.56	~1.65	1.93	6.8		1.7	
c	6.61	~5.30	1.58	~1.65	1.95	8.4		1.7	
d	6.66	5.74	1.61	~1.68	1.88	8.3	9.5	1.8	9.5
f	6.35	~5.28	1.57	~1.68	1.96	6.9		1.4	
g	6.42	5.71	1.57	~1.67	1.86	7.0	9.4	1.6	9.4
h	6.55	5.50	1.56	~1.13		8.7	9.4		9.4
i	6.54	5.49	1.58	~1.21		8.7	9.6		9.6
j	6.23	5.49	1.58	~1.21		7.2	9.8		9.8
k ^{b)}	6.61	5.73	1.49	~1.52	5.85	8.2	9.3	1.8	9.3

a) measured in DMSO_{d-6}

b) R¹=R²=Pr^t, R³=-CH₂Cl

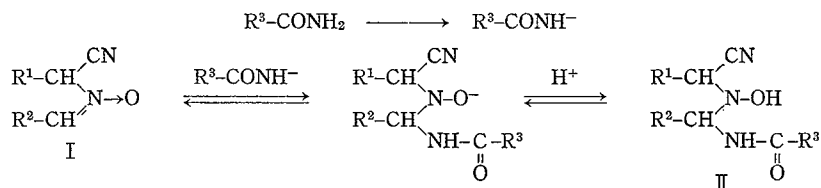


Chart 3

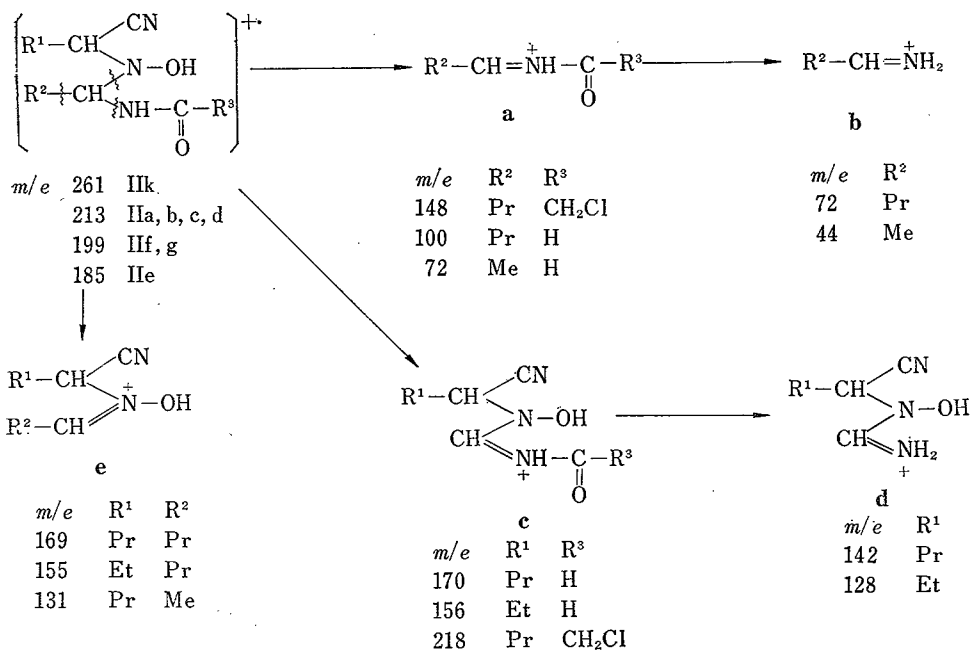


Chart 4

The reaction seemed to involve addition of amide anion (RCONH^-) to the nitron, so the catalytic effect of bases on the reaction was studied in dry ethanol. Sodium ethoxide was found to be the most effective catalyst, and only when it was used did Id give IIk with chloroacetamide. The other bases tested, such as sodium hydroxide and piperidine, were much less effective.

On warming in solvents such as ethanol or benzene, II readily liberated the original nitron and elevation of temperature accelerated the decomposition.¹⁰⁾ Nitrones are known to be transformed readily into the hydrazones of the corresponding carbonyl compounds on treatment with 2,4-dinitrophenylhydrazine.¹¹⁾ When the reagent was added to a warm ethanolic solution of II, the hydrazone of the parent aldehyde precipitated almost immediately. However, at room temperature, an ethanolic solution of II only gave the hydrazone after shaking for 10 to 20 minutes. These results suggest that the reaction of I with carboxamides involves nucleophilic attack of the amide anions on I, and the products readily decompose to the starting compounds.

The thermal decomposition of II to I and the amides can also be deduced from the mass spectra of II (Fig. 2). Molecular ions of the nitron (Mn) and the amide (Ma) are both seen in the spectra of IIId and IIk, and the peaks derived from the individual nitron and amide are also found in the spectra of II.¹²⁾ The molecular ion peak of II is itself very weak and its intensity is generally less than 0.5% of that of the base peak. The following results were obtained by comparing the spectra of II with various R^1 , R^2 , and R^3 , and confirming the fragments a, b, c, d, and e by high resolution mass spectrometry. The most characteristic peak of II is usually the base peak. It is due to fragment a resulting from the cleavage of the C-N bond next to the carboxamide moiety. The rearrangement of fragment a to form fragment b probably occurs in one of two different ways depending on the nature of R^3 (Chart 5). The metastable ion peaks, m/e 52 and 35, respectively, support the rearrangement.

Other characteristic peaks are c and e. The fragment c results from C-C cleavage next to the two nitrogen atoms. The rearrangement of fragment c to form d is the same as that

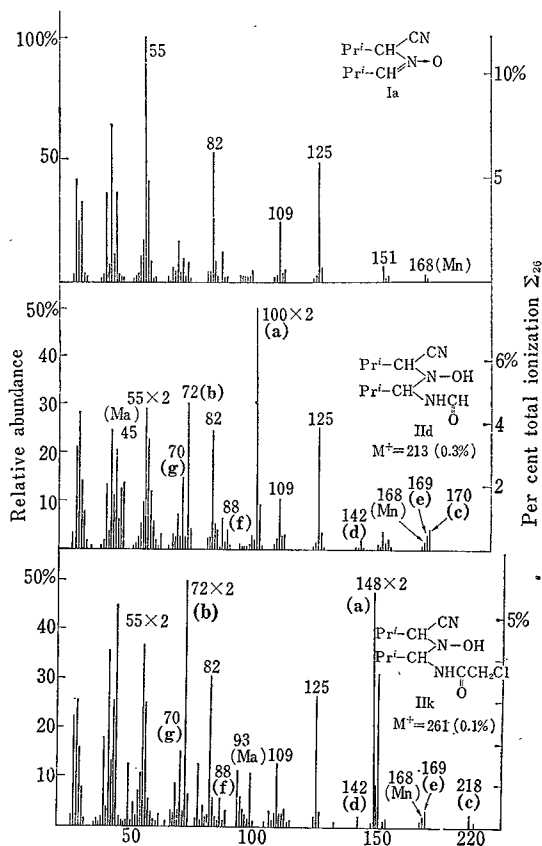


Fig. 2. Mass Spectra of N-(1-Cyanoisobutyl)isobutylideneamine N-Oxide (Ia), N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-formamidoisobutyl)hydroxylamine (IIId) and N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-chloroacetamidoisobutyl)hydroxylamine (IIk)

The measurement were made with an ionization energy of 70 eV and the temperature of the ion source was 210°

10) The melting point for II reported previously⁷⁾ should be termed the decomposition point.

11) F. Kroehnke, *Angew. Chem.*, **65**, 612 (1953); *idem, ibid.*, **75**, 181 (1963).

12) M. Masui and C. Yijima, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 1517 (1969).

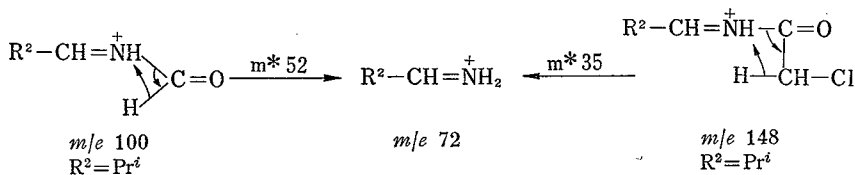
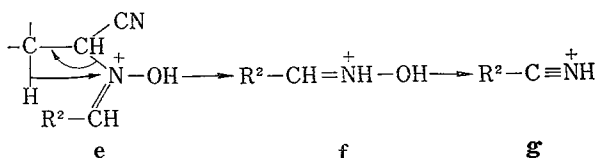


Chart 5



m/e	R^2	m/e	R^2
88	Pr	70	Pr
60	Me	42	Me

Chart 6

of fragment **a** to form **b**. The formation of the ion **e** can be understood by supposing that the nitrogen atom of the hydroxylamine moiety has a positive charge. However, the fate of fragment **e** is uncertain, since if dehydration or removal of $\cdot\text{H}$ or $\cdot\text{OH}$ is possible at any stage during the fragmentations, the resulting ions should be identical

with those of the nitron. In the mass spectra of IIc and IIe, fragments **f** and **g** were noticed by high resolution measurement, and so fragmentation like that shown in Chart 6, may occur.

Experimental

IR spectra were measured in KBr with a Hitachi ETI-G3 spectrometer, NMR spectra were measured with a Hitachi Perkin-Elmer R-20A spectrometer, and mass spectra with a Hitachi RMU-6D mass spectrometer. High resolution measurements were made with a Hitachi RMU-7L mass spectrometer with an ionization energy of 70 eV. The temperature of the ion source was 150°.

N-(1-Cyanoalkyl)-N-(1'-formamidoalkyl)hydroxylamine (IIa-g)—a) N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxide (I) (2 g) was dissolved in excess formamide (10 ml) and stood at room temperature for one to two weeks to allow crystallization of the product. This was separated from the mixture by filtration (maximum 1.8 g), rinsed with a small portion of ether (3 ml \times 3) and then recrystallized from ethylacetate-ethanol (5:1 v/v). A high temperature must be avoided during recrystallization.

b) I (1 g) and formamide (2.2 g) were dissolved in dry ethanol (10 ml) containing Na (12 mg) and stood for a day at room temperature. The ethanol was removed *in vacuo* at low temperature and the resulting oil was chromatographed on silica gel (Mallincrodt). Elution with benzene-ethylacetate (3:1 v/v) gave (II), (100 mg).

N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-nicotinamidoisobutyl)hydroxylamine (III)—N-(1-Cyanoisobutyl)isobutylideneamine N-oxide (2 g) and nicotinamide (1.5 g) were dissolved in solvents, such as ethanol, acetone, ethylacetate or benzene, and refluxed for two days and then warmed at 50° for a day. The solvents were evaporated off *in vacuo* at low temperature and the resulting paste was rinsed with a small portion of ether (3 ml \times 3) and then water (3 ml \times 3). Unreacted amide was recovered from the latter, (550 mg). The residue was recrystallized from ethylacetate, (900 mg). IIIh and IIIj were obtained by the same procedure.

N-(1-Cyanoisobutyl)-N-(1'-chloroacetamidoisobutyl)hydroxylamine (IIIk)—N-(1-Cyanoisobutyl)isobutylideneamine N-oxide (500 mg) and chloroacetamide (350 mg) were dissolved in dry ethanol (30 ml) containing Na (10 mg) and the mixture was stood for 6 days at room temperature. The resulting paste was applied to a silica gel column. Elution with benzene-ethylacetate (4:1 v/v) gave the adduct which was recrystallized from benzene-petroleum ether (61 mg), mp 100–102°. Anal. Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$: C, 50.47; H, 7.73; N, 16.05. Found: C, 50.68; H, 7.77; N, 16.14.

Investigation of the Catalysis of the Reaction—N-(1-Cyanoisobutyl)isobutylideneamine N-oxide (1 g) and formamide (2 ml) were dissolved in ethanol (60 ml) and the mixture was divided into five parts. Four of these were mixed with Na, NaOH, piperidine and acetic acid (ca. 1×10^{-4} mol), respectively and one received no addition. The reaction was followed by thin layer chromatography on silica gel with ether as solvent. With Na the product ($R_f=0.77$) was found after one hour, with NaOH or piperidine after 15 hours, with acetic acid after 22 hours and without catalyst after 24 hours.

Thermal Decomposition of II to the Corresponding Nitron (I)—(IIId) was dissolved in dry ethanol and heat at 70° for 1–2 hours. A thin-layer chromatogram on silica gel with ether as solvent showed two

main spots due to II_d ($R_f=0.77$) and I_d ($R_f=0.60$). Then, 2,4-dinitrophenylhydrazine was added to the solution. The hydrazone separated immediately and was recrystallized from ethanol-water, mp 182–183°. It was identified as the hydrazone of isobutyraldehyde by determination of the mixed melting point. II_c gave the corresponding hydrazone mp 122° (from ethanol-water).

Acknowledgement We thank the members of Hitachi Naka Works for kindly doing the high resolution mass spectral measurements for us.

