

# N,N'-ジアルキルエチレンジアミンとアセトン との反応：イミダゾリジン環の生成

\*串 岡 慶 子

## The Reaction of N,N'-Dialkylethylenediamines with Acetone: Formation of the Imidazolidine Ring

Keiko Kushioka

### 緒 言

葉酸のテトラヒドロ体 (図1 a) は、補酵素として生理活性を示す。そのうち、5,10-メタノテトラヒドロ葉酸 (図1 b) は、ピリジヌクレオチドの代謝、グリシン-セリンの相互転換、グリシンの分解と生成などの代謝系に関与する。<sup>1)</sup> これは、テトラヒドロ葉酸の5, 10位にある窒素原子に結合した水素原子2個と、ホルムアルデヒドやギ酸が脱水縮合してイミダゾリジン環を生成し、その後、開環、脱メチレンにより炭素原子1単位の移動を伴う代謝を行なうものである。この代謝系にとって本質的に重要な部分は、イミダゾリジン環の形成である。

イミダゾリジンは、N,N'-二置換エチレンジアミンとアルデヒドとの縮合反応により合成されるが、ケトンとは反応しないというのが通説であった。<sup>2,3)</sup> そこ

で、この反応性の相異を利用し、両者を区別するのにN,N'-二置換エチレンジアミンが用いられている。<sup>4,5)</sup>

ただ、例外として、ケトンのうちシクロヘキサノンが、エチレンジアミンと、<sup>6)</sup> また、アセトンが、N,N'-ビス (*p*-メトキシベンジル) エチレンジアミンと反応する<sup>5)</sup> ことが報告されていた。その後、アセトンが、N,N'-ジメチル-, N,N'-ジエチルエチレンジアミンと反応する報告が発表されている。<sup>7)</sup>

そこで、ケトンがN,N'-二置換エチレンジアミンと反応しないという通説を検討し、合わせて、葉酸がなぜホルムアルデヒドやギ酸とのみ反応するかについての知見を得るため、種々のN,N'-ジアルキルエチレンジアミンを合成し、ケトンのうちで最も単純で立体的な影響も小さいアセトンと反応させ検討した。

### 結 果

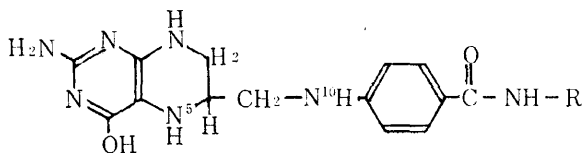
エチレンジアミンおよびN,N'-ジアルキルエチレンジアミン8種類をアセトンと反応させた結果は次の通りである。

用いた反応条件下では、N,N'-ジメチル-, N,N'-ジエチル-, N,N'-ジ-*n*-プロピル-, N,N'-ジ-*n*-ブチル-, N,N'-ジ-*iso*-ブチルエチレンジアミンが、各々相当するイミダゾリジンを生成した。また、この反応では、アルキル基の鎖が長くなると反応性が小さくなるという結果も定性的に得た。表1に、実験で得た各イミダゾリジンと、その沸点、MS, NMR, 元素分析の測定結果を示す。

一方、N,N'-ジ-*iso*-プロピル-, N,N'-ジ-*sec*-ブチル-, N,N'-ジ-*tert*-ブチルエチレンジアミンは全く反応を示さなかった。無置換のエチレンジアミンは、相当するイミダゾリジンとシッフ塩基 N,N'-ジ-*iso*-プロベニルエチレンジアミン (図2) の混合物を、ほぼ1 : 1の比で生成したが、各々を単離することが出来な

図1

a) テトラヒドロ葉酸



b) 5,10-メタノテトラヒドロ葉酸

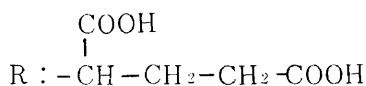
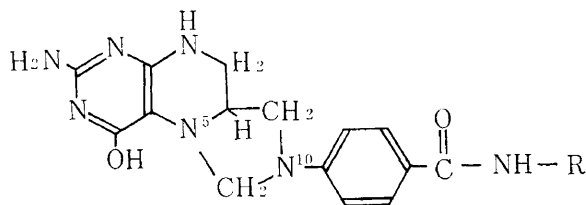
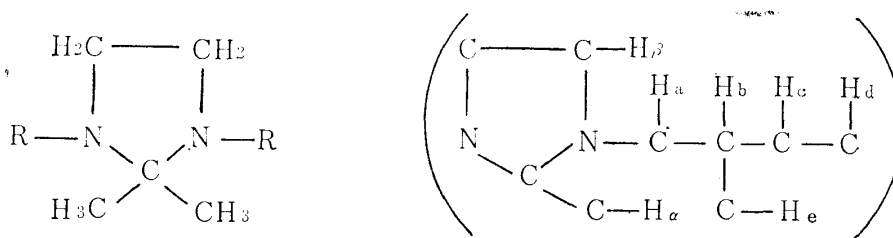


表 1

1, 3-ジアルキル-2, 2-ジメチルイミダゾリジン



R	b. p. °C	lit b.p. °C	MS* <sup>1</sup>	NMR, δ							元 素 分 析					
				M·H <sup>+</sup>		α	β	a	b	c	d	e	実測値		理論値	
													H(%)	C(%)	H(%)	C(%)
CH <sub>3</sub>	148~149	134~136	129	0.91s	2.69s	2.24s						12.79	64.21	12.58	65.57	
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	176	174~176	157	0.90s	2.71s	2.40q	1.05t					13.15	69.13	12.90	69.17	
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	110 /21mmHg	—	185	0.89s	2.71s	2.34t	1.44sext	0.92t				13.39	71.52	13.12	71.67	
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	139~140 /22mmHg	—	213	0.89s	2.71s	2.37t	1.42m	1.42m	0.92t			13.71	72.45	13.29	73.52	
iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	123~124 /24mmHg	—	213	0.86s	2.71s	2.13d	1.64m	0.89d		0.89d		13.00	73.23	13.29	73.52	

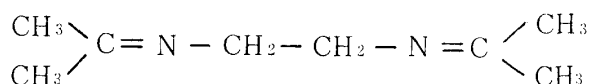
\*1 MSはGC-CI(イソブタン)法で測定したのでM·H<sup>+</sup>のピークで分子量を確認した。

\*2 J=7Hz

\*3 sext = 6重線

図 2

N,N'-ジ-iso-プロペニルエチレンジアミン



かった。NMRを用いて測定すると、一般に、 $-\text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-$ のメチレンは $\delta=3.5$ 付近に、イミダゾリジン環の $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ のメチレンは $\delta=2.7$ 付近にシグナルが出る。<sup>6)</sup> エチレンジアミンとアセトン-d<sub>6</sub>を混ぜて、NMRのシグナルを追跡すると、 $\delta=3.44$ と $\delta=2.94$ に各メチレンプロトンのシグナルが観察されたので、これを利用して両生成物の確認と生成量比の決定を行なった。また、生成物のうちN,N'-ジ-iso-プロペニルエチレンジアミンは、MSにより、140の分子イオンピークが確認出来たが、一方のイミダゾリジンは、GC法によるMS測定で分子イオンピークを確認することが出来なかった。これは、このイミダゾリジンが熱あるいはイオン化時の衝撃に不安定なためと思われる。

さらに、この条件下で反応しなかったN,N'-ジ-iso-プロピル-, N,N'-ジ-sec-ブチル-, N,N'-ジ-tert-ブチルエチレンジアミンをアセトンと10時間加熱還流させ、反応時間および反応温度の効果を検討したが、この条件下でも全く反応は進まなかった。

## 考 察

N,N'-ジアルキルエチレンジアミンとアセトンとの反応結果から、次のことが言える。

この反応は、カルボニル基の $\pi$ 電子が立ち上がり、陽性な炭素原子がジアミンの窒素原子の孤立電子対を攻撃することから始まると思われる。反応が円滑に進行するには、窒素原子のまわりの電子密度が高く、カルボニル基の炭素原子がより陽性であると良い。炭素原子の陽性はカルボニル基の $\pi$ 電子の分極の強さに影響される。この分極の強さは、赤外線吸収スペクトルによるカルボニル基の吸収波数から知ることが出来、飽和脂肪族アルデヒドは、 $1740\sim 1720\text{cm}^{-1}$ に、鎖状ケトン、 $1715\text{cm}^{-1}$ に吸収を示すので、アルデヒドの方が強く分極していることがわかる。従って、この点ではイミダゾリジン環形成にアルデヒドの方が有利であると言える。

また、窒素原子のまわりの電子密度は、置換基の性質により大きく左右される。アルデヒドとケトン類を区別する試薬N,N'-ジベンジルエチレンジアミン<sup>4)</sup>は、ベンジル基により窒素原子の電子密度が低くなるので、分極の大きいアルデヒドとのみ反応するものと思われる。一方、ベンジル基の*p*位にメトキシ基を導入したN,N'-ビス(*p*-メトキシベンジル)エチレンジ

アミン<sup>5)</sup>は、メトキシ基の電子供与性のため窒素原子の電子密度が高まり、アセトンとも反応したのであろう。本実験で用いたN,N'-ジアルキルエチレンジアミンがアセトンと反応したのも、同様にアルキル基の電子供与性が原因であろう。以上のように、この反応には、窒素原子のまわりの電子密度とカルボニル基の分極の強さが、大きく影響することは明らかである。

ところで、窒素原子のまわりの電子密度は、アルキル基の鎖の長さや枝分れの増加に応じて高くなるにもかかわらず、反応性は逆に小さくなり、窒素原子のα位の炭素原子に枝分れがあると、全く反応しなかった。この結果は、この反応に電子的要因に加えて立体的要因も大きく作用していることを示している。

立体的要因の大きさは、反応温度を室温からアセトンの沸点に上げてても、全く反応しなかったことからわかる。なお、N,N'-ジアルキルエチレンジアミンは、2級アミンとみなされるから、2級モノアミンであるジ-n-プロピルアミンとジ-iso-プロピルアミンを用いてアセトンとの反応を試みたが、反応しなかった。これは、イミダゾリジン環の生成には、キレート形成と

同様に、環形成のエントロピー効果が寄与していることを示す。

以上の結果に基づいて、テトラヒドロ葉酸について考えると、この化合物は、5、10位の窒素原子の各々に、ピリミジンと4-(N-置換カルバモイル)フェニル基が置換したN,N'-二置換エチレンジアミンとみることが出来る(図1 a)。この置換基は、どちらも電子吸引性で窒素原子のまわりの電子密度を低め、特異的に極性の高いカルボニル基をもつホルムアルデヒドおよびさらに極性の高いギ酸のホルミル基とのみ反応し、炭素原子1単位の移動を行なっているように思われる。また、ホルムアルデヒドやギ酸は分子が小さく、テトラヒドロ葉酸との間に立体的な障害も小さいことが、イミダゾリジン環形成を可能にしているであろう。

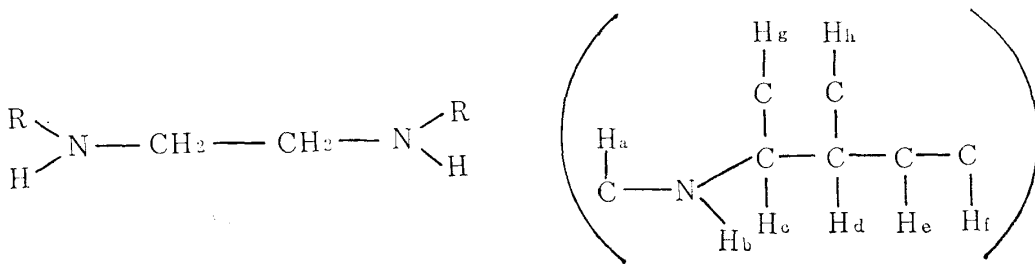
実 験

(1) 試薬

エチレンジアミン (b.p. 37~38°C/28mmHg), N,N'-ジメチル-(b.p.120°C), N,N'-ジエチルエチレ

表 2

N,N'-ジアルキルエチレンジアミン



R	b. p. °C/mmHg	MS		NMR, δ								元素分析				
		GC-EI M <sup>+</sup>	GC-Cl M·H <sup>+</sup>	a	b	c	d	e	f	g	h	実測値		理論値		
												H(%)	C(%)	H(%)	C(%)	
n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	80/11	144		2.61s	1.06s	2.52t <sup>*1</sup>	1.47sext <sup>*2</sup>	0.92t <sup>*2</sup>					13.81	66.36	13.97	66.60
iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	63/12	144	145	2.60s	0.88s	2.69sept <sup>*2</sup>					1.02d <sup>*2</sup>		14.08	66.46	13.97	66.60
n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	110/10	172		2.61s	1.00s	2.54t <sup>*1</sup>	1.42m	1.42m	0.92t <sup>*2</sup>				13.78	69.91	14.04	69.70
iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	97~98/13	172	173	2.61s	0.98s	2.38d <sup>*2</sup>	1.70m	0.90d <sup>*2</sup>			0.90d <sup>*2</sup>		14.14	69.43	14.04	69.70
sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	89~90/10	172	173	2.61s	1.05s	2.49sext <sup>*2,3</sup>	1.34m	0.88t <sup>*2</sup>			0.99d <sup>*2</sup>		13.87	69.60	14.04	69.70
tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	64/11	172		2.56s	0.79s		1.07s				1.07s		14.34	69.42	14.04	69.70

\*1 Clはイソブタン使用  
 \*2 J=7Hz  
 \*3 sept = 7重線  
 \*4 sext = 6重線

ンジアミン (b.p.59.5°C/24mmHg) は市販品を蒸留して用いた。その他の  $N,N'$ -ジアルキルエチレンジアミンは次のように合成した。

1,2-ジブロモエタンと1級アミンと水あるいはエタノールを1 : 5 : 3のモル比に混合し15時間加熱還流する。冷却後、40%-水酸化ナトリウム溶液を加えてアミンを遊離させ、エーテルで抽出する。エーテル抽出部は、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレーターでエーテルを留去後、分別蒸留を行なって  $N,N'$ -ジアルキルエチレンジアミンを得る(収率10~85%)。上の方法で合成した  $N,N'$ -ジアルキルエチレンジアミンの確認は、MS, NMR, 元素分析により行なった。測定結果と沸点は表2に記す。

アセトンは市販品(特級)をそのまま使用した。

### (2)装置

反応の進行は、OV-17のカラムを備えた日本電子JGC-1100ガスクロマトグラフィーを用いて追跡した。生成物の同定に用いたNMRは、日本電子MH-100型、MSは日立ガスクロマトグラフ質量分析計M-70型である。

また、元素分析は、京都大学元素分析センターに依頼した。

### (3)反応条件

一例として、1, 2, 2, 3-テトラメチルイミダゾリジン生成の反応条件を記す。

三角フラスコに、 $N,N'$ -ジメチルエチレンジアミンと大過剰のアセトンを入れ、約30分間室温で放置する。反応の進行はガスクロマトグラフィーにより生成物の生成量と原料の減少により追跡した。反応終了後、未反応のアセトンを除去し、続いて、沸点148~149°Cの

留分の生成物を得た。この反応は、ほとんど定量的であった。その他の  $N,N'$ -ジアルキルエチレンジアミンについても、同様に反応を行なった。アルキル基の鎖が長くなるにつれ反応速度は非常に遅くなった。エチレンジアミンについても同様に行なったが、生成物を単離することが出来なかった。2, 2-ジメチルイミダゾリジンとシッフ塩基  $N,N'$ -ジ-iso-プロペニルエチレンジアミンの生成比は、NMRを用い、 $\delta=3.44$  および  $\delta=2.94$  のシグナルを利用して決定したが、アセトン- $d_6$  大過剰の反応条件下で1 : 1であった。

### 謝 辞

本実験に際し、多大な御指導をいただいた谷本岩夫教授と、MSの測定を御指導していただいた自然科学研究室田口弘康助教授に深く感謝いたします。

### 文 献

- 1) 日本生化学会編, 生化学実験講座13, ビタミンと補酵素(下), 東京化学同人, 405, 1974.
- 2) J.L. Riebsomer, J. Org. Chem., **15**, 237 (1950).
- 3) R.J. Ferm and J.L. Riebsomer, Chem. Revs., **54**, 593 (1954).
- 4) H.-W. Wanzlick and W. Løchel, Chem. Ber., **86**, 1463 (1953).
- 5) J.H. Billman, J.Y.C. Ho and L.R. Caswell, J. Org. Chem., **17**, 1375 (1952).
- 6) E. Bergmann, D. Herman and E. Zimkin, J. Org. Chem., **13**, 353 (1948).
- 7) J. Hine and K.W. Narducy, J. Amer. Chem. Soc., **95**, 3362 (1973).