

イミダゾール-2-カルボン酸誘導体の合成法開発

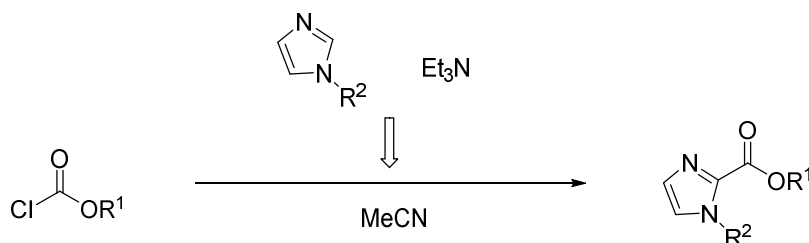
(東レ株式会社) ○藤田達也・村上正徳

Efficient method for the preparation of Imidazole-2-carboxylic acid derivatives (Toray Industries, Inc.) ○Tatsuya Fujita, Masanori Murakami

Imidazole-2-carboxylic acid derivatives have been recognized as an important structural motif in Pharmaceuticals and their intermediates. Imidazole-2-carboxylic acid derivatives can be synthesized by adding Chloroformate to a solution containing Imidazole derivative and base such as Triethylamine¹⁾. However this method is difficult to scale up due to the reduction in yield. We herein report an efficient scale-up method for preparation of Imidazole-2-carboxylic acid derivatives. Using this method, Imidazole-2-carboxylic acid derivatives can be synthesized in high yield without depending on the reaction scale²⁾.

イミダゾール-2-カルボン酸誘導体は、医薬品またはそれらの製造中間体の中に数多く見られる有用な構造であり、一般的な合成法としては、イミダゾール誘導体とトリエチルアミン等の塩基を含む溶液に、クロロギ酸エステル誘導体を添加する方法が報告されている¹⁾。本法を用いることにより、1 g 程度の小スケールであれば、イミダゾール-2-カルボン酸誘導体が高収率で合成可能であるが、スケールアップとともに収率が低下することが、文献中に記載されている。実際に我々の実験においても、数十 g スケールの反応では収率が大幅に低下し、スケールアップが困難であった。

本研究では、スケールアップ可能なイミダゾール-2-カルボン酸誘導体の合成法開発を目指して検討を進めた結果、前記合成法を改良し、クロロギ酸エステル誘導体溶液に対してイミダゾール誘導体を添加する方法を取ることで、反応のスケール、試薬の添加時間等の因子によらず、目的のイミダゾール-2-カルボン酸誘導体が高収率で得られることを見出したので報告する²⁾。また、本合成法について、塩基、溶媒等の影響についても検討したので、その詳細についても合わせて報告する。



1) K. Krowicki, J. W. Lown, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3493.

2) T. Kanno, JP6507976, 2019.