(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2004-262802
(P2004-262802A)
(43)公開日　平成16年9月24日(2004.9.24)

(51)Int.Cl.[7]	F I	テーマコード（参考）
C07D 233/64	C07D 233/64　103	
// C07M 9:00	C07M 9:00	

審査請求 未請求　請求項の数 3　ＯＬ　（全 8 頁）

(21)出願番号　特願2003-53386(P2003-53386)
(22)出願日　平成15年2月28日(2003.2.28)

(71)出願人　000004101
日本合成化学工業株式会社
大阪府大阪市北区大淀中一丁目１番８８号
梅田スカイビル　タワーイースト
(72)発明者　勝浦　章夫
大阪府茨木市室山二丁目１３番１号　日本合成化学工業株式会社中央研究所内
(72)発明者　中島　貴弘
大阪府茨木市室山二丁目１３番１号　日本合成化学工業株式会社中央研究所内

(54)【発明の名称】１－置換ホルミルイミダゾール異性体の分離方法

(57)【要約】
【課題】１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を高回収率で分離する方法を提供する。
【解決手段】１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤と接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて両者を分離する方法、特に１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤と接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出、分離させ、次いで水を５０重量％未満含有する有機溶剤を用いて１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を溶出させて１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を分離する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて両者を分離することを特徴とする１－置換ホルミルイミダゾール異性体の分離方法。
【請求項２】
１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出、分離した後、次いで水を５０重量％未満含有する有機溶剤を用いて１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を溶出させることを特徴とする１－置換ホルミルイミダゾール異性体の分離方法。
【請求項３】
有機溶剤がアルコールであることを特徴とする請求項１あるいは２記載の１－置換ホルミルイミダゾール異性体の分離方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、血栓溶解剤、合成抗菌剤などの医薬品の中間体として有用である１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を１－置換－５－ホルミルイミダゾール類類から高回収率で分離する方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
１－置換－４－ホルミルイミダゾール類、例えば、１－プロピル－４－ホルミルイミダゾールは上記の如く有用な用途を有しているが、該イミダゾール類の製造時には異性体である１－置換－５－ホルミルイミダゾール類の副生が避けがたいことが多く、得られる異性体混合物から両者を分離することが必要で、かかる分離方法としてシリカゲルクロマトグラフィーで分離する方法（例えば、特許文献１参照。）が知られている。一方、１－置換５－ホルミルイミダゾールも副生物として得られるものの、これも医薬中間体等としての用途が期待されることから、これらの化合物は異性体混合物からの分離のみでなく、異性体の生成を伴わない他の合成方法で製造されることも多く、この場合の目的物の単離にあたり、１－イソプロピル－５－ホルミルイミダゾールを蒸留で精製する方法（例えば、非特許文献１参照）や、１－メチル－４－ホルミルイミダゾールを昇華精製する方法（例えば、非特許文献２参照。）等がある。
【０００３】
【特許文献１】
国際公開　０２／１４２８５号公報
【非特許文献１】
「Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｓｏｃｉｅｔｙ」（米国）１９４９年、第７１巻、２４４４頁
【非特許文献２】
「Ｊｏｕｒｎａｌ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」（米国）１９６８年、第３３巻、３７５８頁
【０００４】
【発明が解決しようとする課題】
しかしながら、上記特許文献１に開示の方法では異性体の分離効率が悪く、例えば、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールを１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールから分離する場合、目的物の回収率が５０％程度と低く、その上反応副生物が吸着したシリカゲルはリサイクルが容易ではなく工業的に実施すると多量のシリカゲルが必要となる。また、非特許文献１の方法では蒸留を１６００Ｐａで１１５℃と高温で行う必要があ

り、かつ充填塔を用いた精密蒸留塔が必要で設備が多大なものとなり、しかも１－プロピル－４－ホルミルイミダゾールの回収率が４３％程度と低い。また、非特許文献２の方法においては昇華という特殊な工程を６０℃で１３Ｐａと高真空度で行う必要があり、回収率も７５％程度とまだまだ満足のいくものではない点で異性体混合物からの分離方法に比べてメリットが少ない。従って、本発明では異性体混合物から高回収率で１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を分離する方法を提供しようとするものである。

【０００５】

【課題を解決するための手段】

かかる課題を解決すべく本発明者が鋭意研究を重ねた結果、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて両者を分離する場合、かかる問題点が解決できることを見出し本発明を完成した。本発明では、かかる方法においてまず１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出、分離した後、次いで１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を水を５０重量％未満含有する有機溶剤を用いて溶出させることにより、工業的に効率よく１－置換－５－ホルミルイミダゾール類も単離することが可能となる。

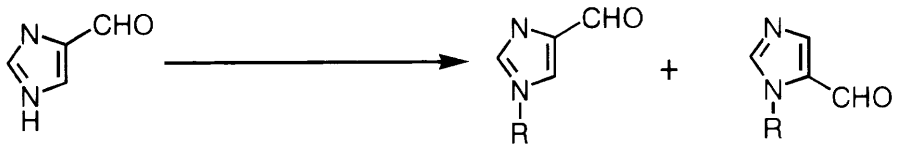
【０００６】

【発明の実施の形態】

本発明で分離の対象となる１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類は位置異性体であるが、下記式で示されるように、原料の４－ホルミルイミダゾールの１位に置換基を導入して製造されることが多く、該４－ホルミルイミダゾールは５－ホルミルイミダゾールと共鳴構造をとるためかかる置換異性体が生成される。

【０００７】

【化１】



４－ホルミル	１－置換－	１－置換－
イミダゾール	４－ホルミル	５－ホルミル
	イミダゾール	イミダゾール

【０００８】

ここでＲは炭素数１～１５のアルキル基、置換アルキル基（アルキル基中の水素がシアノ基、アミノ基、ハロゲン等のいずれかで置換されたもの）、ベンジル基、アリール基、置換アリール基（アリール基中の水素がアルキル基または、ハロゲンで置換されたもの）、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基等が挙げられる。

なお、上記式の反応は通常、塩基の存在下、テトラヒドロフラン等の溶媒中で４－ホルミルイミダゾール類にハロゲン化アルキル等を反応させて行われる。

【０００９】

本発明の分離方法は、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて両者を分離するもので、上記の如き反応によって生成された１－置換ホルミルイミダゾール異性体の分離に特に有用な方法であるが、かかる反応のみに限定されることなく、他の方法により得られた１－置換－４－ホルミルイミダゾー

ル類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類の混合物から両者を分離するときにも有用な方法である。

【００１０】

本発明の分離方法に用いられる合成吸着剤とは細孔を有する不溶性の三次元架橋構造をもつ合成樹脂で、例えば、スチレン－ジビニルベンゼン系、アクリル系などの合成吸着剤を用いることができ、具体的には、スチレン－ジビニルベンゼン系の合成吸着剤としては「ダイヤイオンＨＰ－２０」、「ダイヤイオンＨＰ－２１」、「ダイヤイオンＳＰ－８２５」、「ダイヤイオンＳＰ－２０７」、「ダイヤイオンＳＰ－８００」、「ダイヤイオンＳＰ－８５０」〔いずれも三菱化学社製〕、「アンバーライトＸＡＤ－１」、「アンバーライトＸＡＤ－２」、「アンバーライトＸＡＤ－４」、「アンバーライトＸＡＤ－２０００」〔いずれもオルガノ社製〕等、アクリル系の合成吸着剤として「ダイヤイオンＨＰ１ＭＧ」、「ダイヤイオンＨＰ２ＭＧ」〔いずれも三菱化学社製〕、「アンバーライトＸＡＤ－７」、「アンバーライトＸＡＤ－８」〔いずれもオルガノ社製〕、「スミカイオンＳ７６１」〔住友化学社製〕、「レバチットＯＣ－１０６４」〔バイエル社製〕等が挙げられる。

そのなかでも、スチレン－ジビニルベンゼン系の合成吸着剤が比表面積が比較的大きくて分離能に優れる点で好ましい。

【００１１】

吸着した成分を溶出、分離させるために用いられる有機溶剤としては、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコールやアセトニトリル、テトラヒドロフラン等が挙げられるが、１－置換ホルミルイミダゾール類の溶解性が優れている点でアルコールが好ましい。

【００１２】

本発明の分離方法は以下の▲１▼～▲３▼の工程で実施される。

▲１▼前処理工程

まず、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む（反応）液中に、無機塩などの不純物が溶解している場合は異性体混合液からそれを分離除去する。除去にあたっては、該液にアルコール等を加えて析出させ遠心分離、濾過、デカンテーションなどで除く通常の固液分離方法が採用される。次工程で異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させる時の該混合液の流動性をよくするために、必要に応じて該混合液の濃度を水や有機溶剤で調整してもよい。

【００１３】

▲２▼異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させる工程

吸着方法としては、バッチ方法でもよいが、より分離能を上げる点でカラムによる方法が好ましく、かかる方法について以下説明する。

使用する合成吸着剤の量は、添加する異性体混合液に対して１０倍重量以上とするのが好ましく、更には１０～１００倍重量である。１０倍重量未満では分離能が悪くなることがあり好ましくない。

カラムにつめた合成吸着剤に異性体混合液を接触させた後、水を合成吸着剤に対して０．１～２倍重量、空間速度（ＳＶ）１以下で通液し１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を吸着させる。

吸着時あるいは水の通液時のカラム温は通常、５～８０℃程度である。

なお、この工程でのカラムへの通液はカラムの上から下、下から上のいずれでもよく、以下の工程も同様である。

【００１４】

▲３▼１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出させる工程

この工程では、上記で１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を吸着させた合成吸着剤のカラムに、有機溶剤を通液して１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出させるのであるが、本発明においてはかかる通液時に水５０～９５重量％、好ましくは６０～９５重量を含有する有機溶剤を用いることを最大の特

徴とするもので、水の含有量が５０重量％未満の有機溶剤を通液すると、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類がいずれも溶出して、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類のみを溶出させることが困難となり、一方水の含有量が９５重量％を越える有機溶剤を通液すると１－置換－４－ホルミルイミダゾール類が溶出しなかったり、溶出しても該イミダゾール類の回収率が非常に悪かったりして本発明の目的が達成できない。

１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出させるに当っては、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を空間速度（ＳＶ）３以下、好ましくは０．１～１．５で通液すればよい。空間速度（ＳＶ）が3を越えると１－置換－５－ホルミルイミダゾール類が合成吸着剤から溶出する恐れがあり好ましくない。また、かかる有機溶剤の通液量は特に制限されないが、合成吸着剤の１～３０倍重量程度である。この工程での通液時のカラム温は上記▲２▼の工程と同じでよい。

【００１５】

上記▲１▼～▲３▼の工程により、合成吸着剤から１－置換－４－ホルミルイミダゾール類が溶出されて分離されるのである。

次いで合成吸着剤に吸着された１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を分離するにあたっては、▲３▼の工程において継続的に該有機溶剤を流しつづけることにより合成吸着剤から溶出、分離させることもできるが、１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を速く回収する必要があるときは以下の工程を実施することが好ましい。

即ち、上記の▲３▼において１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤の通液を中止して、該有機溶剤に変えて、水を５０重量％未満、好ましくは１０～４５重量％含有する有機溶剤を合成吸着剤の１～３０倍重量程度▲３▼の工程と同様の空間速度（ＳＶ）で通液すると、１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を時間をかけることなく溶出させることができるのである。

溶出液中には水、有機溶剤が含まれているので、（減圧）濃縮等の操作によりそれらを除去して１－置換－４－ホルミルイミダゾール類及び１－置換－５－ホルミルイミダゾール類がそれぞれ単離して得られるのである。

【００１６】

なお、１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を溶出させるために水を５０重量％未満含有する有機溶剤に切り替えたときは該イミダゾール類はすぐには溶出してこないことが多く、かかる有機溶剤に切り替えて１－置換－５－ホルミルイミダゾール類が溶出してくるまでの溶出液は廃棄してその後の溶出液を分取して（減圧）濃縮するのが、水や有機溶剤の濃縮量が少なくて済む点で好ましい。

また、上記で一度使用した合成吸着剤は、水を通液したり水に浸漬させて洗浄することで繰り返し使用することが可能である。吸着物が多い場合は、有機溶剤のみを通液して吸着成分を溶出させた後、水を通液させてもよい。

【００１７】

かくして本発明の方法により１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類が高回収率で分離されるのであるが、本発明は前述したように、特に４－ホルミルイミダゾール類の１位に置換基を導入する方法を採用する場合に製造される１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類の混合物に適用すると両者が高回収率で分離できるので非常に有用である。

【００１８】

【実施例】

以下、本発明を実施例を挙げて更に詳しく説明する。特に断りのないかぎり「％」は重量基準である。なお、１－置換ホルミルイミダゾール類の純度はＨＰＬＣを用いて逆相カラムによる吸光度２６０ｎｍで分析を行った時の面積％で求めた。また、カラム温はすべて室温で、水、有機溶剤はカラムの上から下へ通液した。

実施例１

（１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールの製造）

鉱物オイル４０％を含有した水素化ナトリウム８．７２ｇ（０．２１８モル）を無水ヘキサンで洗浄して鉱物オイルを除去して得られた水素化ナトリウムと、無水テトラヒドロフラン３００ｇを５００ｍｌの３つ口フラスコに仕込んだ。次いで、４－ホルミルイミダゾール２０．０ｇ（０．２０８モル）を加え３０分撹拌した後、加熱し還流させた。次いで、臭化－ｎ－プロピル２９．５ｇ（０．２４モル）を３０分かけて滴下し３時間熟成させた。

冷却後、メタノール２ｇ加えて析出した無機物を濾別し更に溶媒を留去して１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール２５．３ｇ（０．１８３モル、生成率８８％）と１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール２．８２ｇ（０．０２０モル、生成率９．８％）を含む異性体混合液２９．３ｇを得た。

【００１９】

一方、合成吸着剤〔三菱化学社製『ダイヤイオンＳＰ－８５０』、スチレン－ジビニルベンゼン系〕７０ｇを充填したカラム（直径２ｃｍ×長さ２５ｃｍ）に水を通液し合成吸着剤に水を浸透させた。次いで上記の異性体混合液１．１６ｇ〔１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール１．０ｇと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール０．１１ｇ〕に水を１．１６ｇ加えて水溶液を調製し、これをカラムに仕込んだ。そして１００ｇの水を空間速度（ＳＶ）０．５で通液し、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールを合成吸着剤に吸着させた。

次いで水を６０％含有するメタノール３００ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液し合成吸着剤より、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールを溶出させて分取した。

続いて水を４０％含有するメタノール５０ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液したが溶出液中には１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールが含まれていなかったので該溶出液は分取せず、その後水を４０％含有するメタノール１５０ｇを同条件下で通液して１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールを溶出させ分取した。

上記で分取した１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールのそれぞれの溶出液から水とメタノールを除去することにより、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール０．９５ｇ〔純度１００％、回収率９５％〕と１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール０．０９４ｇ〔純度９９％、回収率８５％〕を得た。

【００２０】

実施例２

実施例１と同じ合成吸着剤１５ｇを充填したカラム（直径２ｃｍ×長さ６ｃｍ）に水を通液し、合成吸着剤に水を浸透させた後、実施例１の異性体混合液１．１６ｇ〔１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール１．０ｇと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール０．１１ｇ〕に水を１．１６ｇ加えた水溶液をカラムに仕込んだ。次いで水を空間速度（ＳＶ）１で通液し、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールの混合物を合成吸着剤に吸着させた。

次いで水を７０％含有するメタノール５０ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液して１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールを溶出させ分取した。

続いて水を７０％含有するメタノール１３０ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液して１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールを溶出させ分取した。

上記で分取した１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールのそれぞれの溶出液から水とメタノールを除去することにより、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール０．８２ｇ〔純度９９％、回収率８２％〕と１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール０．０９ｇ〔純度９８％、回収率８２％〕を得た。

【００２１】

実施例３

（１－シアノエチル－４－ホルミルイミダゾールの製造）

鉱物オイル４０％を含有した水素化ナトリウム８．７２ｇ（０．２１８モル）を無水ヘキ

サンで洗浄して鉱物オイルを除去して得られた水素化ナトリウムと、無水テトラヒドロフラン３００ｇを５００ｍｌの３つ口フラスコに仕込んだ。次いで、４－ホルミルイミダゾールを２０．０ｇ（０．２０８モル）を加え３０分撹拌した後、加熱し還流させた。次いで、１－クロロプロピオニトリル２１．５ｇ（０．２４モル）を３０分かけて滴下し３時間熟成させた。
冷却後、メタノール２ｇ加え析出した無機物を濾別し更に溶媒を留去する事で、１－シアノエチル－４－ホルミルイミダゾール２５．７ｇ（０．１７２モル、生成率８３％）と１－シアノエチル－５－ホルミルイミダゾール３．４３ｇ（０．０２３モル、生成率１１％）を含む異性体混合液３１．３ｇを得た。

【００２２】

かかる異性体混合液１．２２ｇを用いて実施例１と同様にして、１－シアノエチル－４－ホルミルイミダゾールと１－シアノエチル－５－ホルミルイミダゾールを合成吸着剤に吸着させた。
次いで水を９０％含有するメタノール４０ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液して１－シアノエチル－４－ホルミルイミダゾールを溶出させ分取した。
続いて、水を６０％含有するメタノール２５ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液したが溶出液中には１－シアノエチル－５－ホルミルイミダゾールは含まれていなかったので該溶出液は分取せず、その後、水を６０％含有するメタノール３５ｇを同条件下で通液して１－シアノエチル－５－ホルミルイミダゾール溶出させ分取した。
上記で分取した１－シアノエチル－４－ホルミルイミダゾールと１－シアノエチル－５－ホルミルイミダゾールのそれぞれの溶出液から水とメタノールを除去することにより、１－シアノエチル－４－ホルミルイミダゾール０．９１ｇ〔純度１００％、回収率９１％〕と１－シアノエチル－５－ホルミルイミダゾール０．１０ｇ〔純度９９％、回収率７５％〕を得た。

【００２３】

実施例４
実施例１において使用した合成吸着剤を三菱化学社製『ダイヤイオンＳＰ－２０７』（スチレン－ジビニルベンゼン系）に替えた以外は同様に処理して、水を６０％含有するメタノール３００ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液し１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールを溶出させ分取した。
更に、水を４０％含有するメタノール１２０ｇを空間速度（ＳＶ）１で通液したが溶出液中には１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールは含まれていなかったので該溶出液は分取せず、その後、水を４０％含有するメタノール２５０ｇを同条件下で通液して、１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールを溶出させ分取した。
上記で分取した１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールのそれぞれの溶出液から水とメタノールを除去することにより１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール０．９５ｇ〔純度１００％、回収率９５％〕と、１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール０．０８９ｇ〔純度９９％、回収率８１％〕を得た。

【００２４】

比較例１
実施例１で水を６０％含有するメタノールを３００ｇ通液する変わりに、水を４０％含有するメタノール３００ｇを用いて通液して得られた溶出液から水とメタノールを除去したところ、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール０．９８ｇと同時に１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール０．１１ｇを含有する異性体混合液しか得られず、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾールを分離することができなかった。

【００２５】

比較例２
実施例１で水を６０％含有するメタノールを３００ｇ通液する変わりに、水を９８％含有

するメタノール３００ｇを用いて通液して得られた溶出液から水とメタノールを除去したところ、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール０．０３ｇしか得られず、ほとんどの１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾールは合成吸着剤に吸着したままであった。

【００２６】

比較例３

実施例１の１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール類の製造をスケールアップして得られた異性体混合液１４５ｇ〔１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール９４．２ｇと１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール２６．０ｇを含む〕を同様にして得て、得られた異性体混合液の減圧蒸留を行った。この時の蒸留塔に充填剤としてマクマホン（ＭｃＭａｈｏｎ）２．７ｇを充填して蒸留を行った。

蒸留の結果、第１留分（１０４～１０６℃、６２Ｐａ）と第２留分（１０６～１５０℃、６２Ｐａ）を留出した後、第３留分（１５２～１５３℃、６２Ｐａ）で、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール４０．４ｇ〔純度９９％〕が得られたが、回収率は４３％と低かった。

なお、第１留分は、１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール１６．８ｇ〔純度９９％〕であったが、第２留分は、１－ｎ－プロピル－４－ホルミルイミダゾール／１－ｎ－プロピル－５－ホルミルイミダゾール＝８／９２（重量比）の混合物５．２３ｇであった。

【００２７】

【発明の効果】

本発明は、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤に接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて両者を分離、特に１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を含む異性体混合液を合成吸着剤と接触、吸着させた後、水を５０～９５重量％含有する有機溶剤を用いて１－置換－４－ホルミルイミダゾール類を溶出、分離し、次いで水を５０重量％未満含有する有機溶剤を用いて１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を溶出することにより、１－置換－４－ホルミルイミダゾール類と１－置換－５－ホルミルイミダゾール類を高回収率で分離することができる。