



| | |
|--------------|---|
| Title | Benzimidazole N-Oxideに関する研究 |
| Author(s) | 高橋, 史郎 |
| Citation | 大阪大学, 1966, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/29370 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

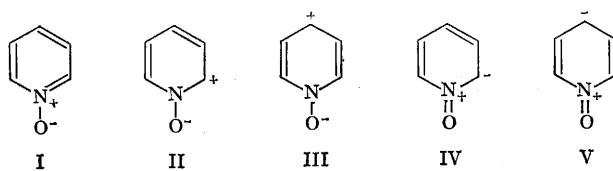
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍) 高橋 史郎
 学位の種類 理学博士
 学位記番号 第 991 号
 学位授与の日付 昭和 41 年 6 月 15 日
 学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当
 学位論文題目 Benzimidazole N-Oxide に関する研究
 論文審査委員 (主査) 教授 金子 武夫
 (副査) 教授 中川 正澄 教授 湯川 泰秀 教授 村橋 俊介

論文内容の要旨

Heteroaromatic N-oxide に関する研究は、これ迄主として pyridine N-oxide を中心に進められてきた。即ち、pyridine はその核窒素が電子吸引性であるため核炭素の電子密度が小さくなり、このため benzene 系化合物で普通に見られる親電子試薬との反応は二三の例外を除いて全く見られず、求核試薬との反応も僅かな例を数えるのみであった。ところが 1940 年 Linton が pyridine N-oxide の双極子能率が計算値より著しく小さいことから、その共鳴混成体には以前考えられていた I・II・III 以外に

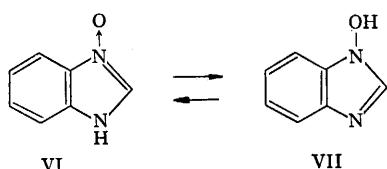


IV・V の極限構造の寄与のあることを示唆した。落合はこれより pyridine N-oxide ではその 4 位に於いて親電子試薬と容易に反応するであろうと予測し、かつニトロ化反応よりその推定の正しかったことを立証した。以来 heteroaromatic N-oxide の化学が注目され quinoline, isoquinoline, pyridazine, pyrimidine, pyrazine 及びそれらの annelated compounds 等 six-membered heteroaromatic N-oxide については極めて多くの研究がなされてきた。これに対して five-membered heteroaromatic N-oxide に関しては非常に報告が少なく、特に系統的な研究は皆無であった。そこで著者はこの five-membered heteroaromatic ring を持つ化合物として生物学的に重要な purine と関係深い benzimidazole を選び、この N-oxide の研究を行なった。

Part 1) これまで最も基本的な benzimidazole N-oxide の誘導体である 1-alkylbenzimidazole 3-oxide は全く知られていなかったので、先ずこの合成を試みた。原料の N-alkyl-O-nitroformanilide は

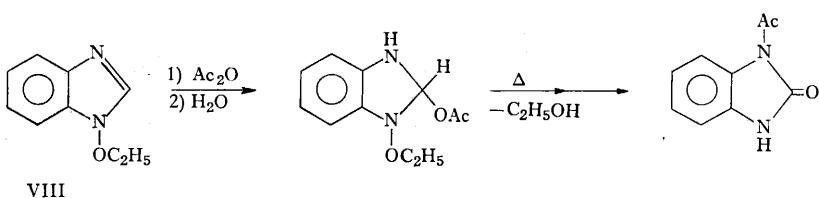
N-alkyl-O-nitroaniline を acetic formic anhydride を formyl 化することによって容易に高収率で得ることが出来た。これを H_2S-NH_3 で還元閉環、目的の 1-alkylbenzimidazole 3-oxide を得た。同様に acetanilide 誘導体より 1-alkyl-2-methylbenzimidazole 3-oxide を得た。また benzimidazole N-oxide に alkali の存在下、methyl iodide を作用させると 1-methoxybenzimidazole が得られた。

Benzimidazole N-oxide は左図の如く prototropic によって N-oxide form (VI) と N-hydroxy form



(VII) の構造をとりうる。そこで benzimidazole N-oxide, 1-methylbenzimidazole 3-oxide および 1-methoxybenzimidazole の紫外線吸収スペクトルを比較したところ、この N-oxide は水中では N-oxide form を、EtOH 中では N-hydroxy form をとっていることが明らかになった。

Part II) 前述の様に benzimidazole N-oxide に alkali の存在下 alkyl halide を作用させて得られる 1-alkoxybenzimidazole (こゝでは主として 1-ethoxybenzimidazole (VIII) を用いた) の反応を検討した。VIII は Raney Ni 触媒で接触還元を行なうと N-O bond が切れて benzimidazole を与え、酸で加水分解を行うと O-C bond が切れ benzimidazole N-oxide を与えた。また N-alkoxypyridinium salt と同じ様に KCN と反応し (活性は劣るため強い条件を用いたので加水分解を伴い) 2-carbamoyl 誘導体を与えた。更に VIII は sodium alkoxide, sodium hydrogensulfite, hydrazine の如き求核試薬と反応し 2-置換 benzimidazole を、また Ac_2O との反応では中間体に相当する付加体を比較的安定な化合物として与えた。VIII を dimethylaniline 中 $NaNH_2$ で処理すると二分子縮合した 1-ethoxy-2,2'-bibenzimidazole が得られた。

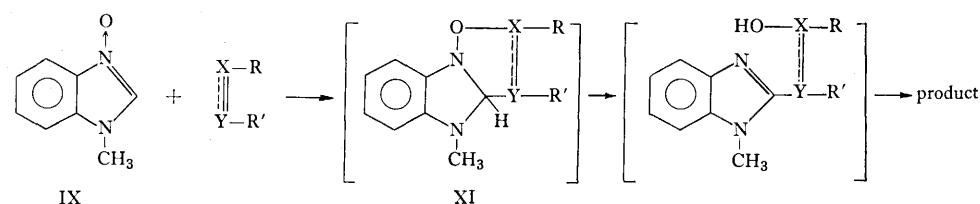


この ethoxy group の benzene ring に及ぼす電子的效果を調べる目的で混酸によるニトロ化反応を行なった。その結果 5-ニトロ体と 6-ニトロ体は略 1 : 1 の割合でとれ、比較のため行なった 1-ethylbenzimidazole はこれと全く同じ結果を与えた。

Part III) 1 位に置換基を持たぬ benzimidazole N-oxide は条件によって N-oxide form 及び N-hydroxy form と何れの型にもなり得るので、反応性の検討を容易にするため N-oxide form に固定した 1-methylbenzimidazole 3-oxide (IX) について種々の反応を試みた。IX は Raney Ni による接触還元、 PCl_3 による処理で脱酸素され、 Ac_2O による 3-acetyl-1-methyl-2-benzimidazolinone (2-acetoxy-1-methyl-benzimidazole が再転位した) の生成、 SO_2Cl_2 , $POCl_3$ 等による 2-クロル体の生成、Reissert reaction による 2-シアノ体の生成、 $CNCH_2CO_2CH_3$ による 2-置換体の生成等、何れも six-member-

ed heteroaromatic N-oxide で見られるものと全く同じ反応性を示した。IX 或いは 1-methoxybenzimidazole に CH_3I を作用させると、両者共 3-methoxy-1-methylbenzimidazolium iodide (X') を与え imidazolium ring の π -electron も delocalize していることが明らかになった。また IX は結晶状態では安定であるが溶液にすると容易に 1-methyl-2(3H) benzimidazolinone に転位した。この反応に対し二つの機構を提案した。IX を 130° 位に加熱すると二分子縮合し 1,1'-dimethyl-2,2'-bibenzimidazole 3-oxide 及び少量の 1,1'-dimethyl-2,2'-bibenzimidazole を与えた。

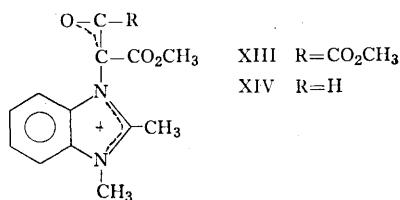
Part IV) 最近 R. Huisgen によって 1,3-dipolar cycloaddition reaction に関する極めて広汎な研究がなされ、six-membered heteroaromatic N-oxide も 1,3-dipole として反応に関与することが報告された。そこで five-membered heteroaromatic N-oxide である 1-methylbenzimidazole 3-oxide (IX) もこの 1,3-dipole になり得るかどうか検討を行なった。その結果 IX は六員環のものに比較してかなり容易に $-N=C=O$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv N$, $-N\equiv C$ group を有する dipolarophile と反応した。なお、phenyl isocyanide との反応では、これが IX の N-oxide group の O を引抜き phenyl isocyanate になって反応し 1,2-dimethylbenzimidazole 及び 2-anilino-1-methylbenzimidazole を与えた。



これらの反応では総て 1,3-dipolar cycloaddition から予想される五員環化合物 (XI) は得られなかつたが、一度閉環 XI を生成したのち rearomatization によって開環安定な化合物を与えたものと考えられる。

Part V) 前述の如く 1-methylbenzimidazole 3-oxide (IX) は 1,3-dipolar cycloaddition reaction によって総て 2 位置換体を与えたが、この 2 位を methyl group によって塞いでおくとどんな反応をするか興味があった。

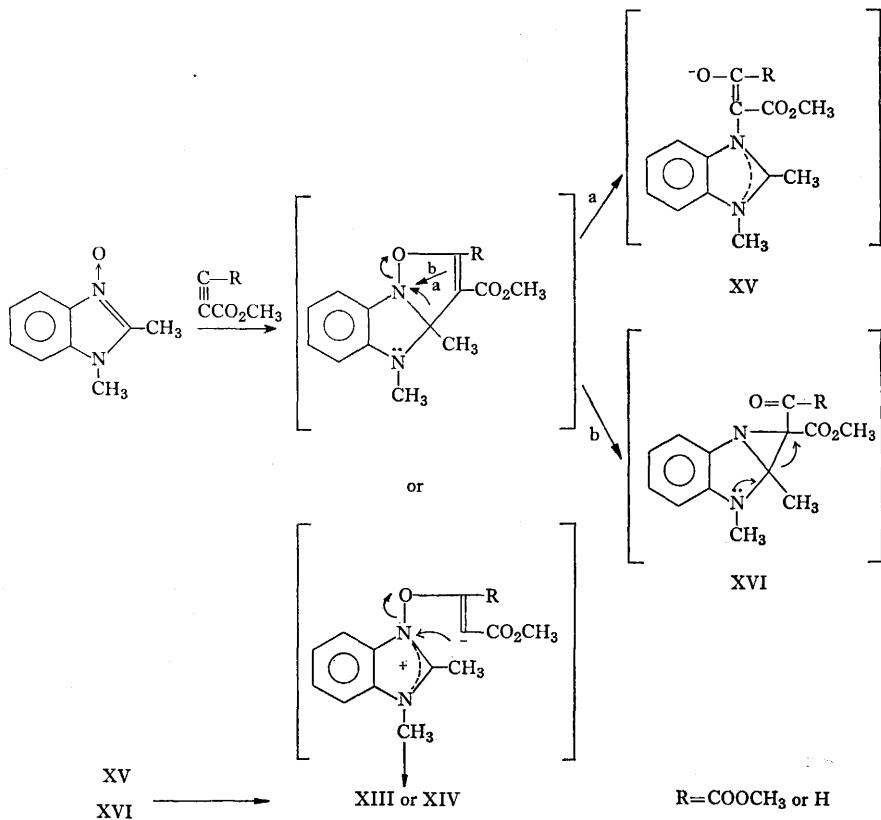
1,2-Dimethylbenzimidazole 3-oxide (XII) と dimethyl acetylenedicarboxylate 及び methyl propiolate の反応は容易に進行し、それぞれ 1 : 1 の adduct (XIII, XIV) を与えた。N.m.r. スペクトルによつて XIII, XIV では methyl group が全く反応していないこと、IR スペクトルの carbonyl region は先の XI とこれら dipolarophile との生成物のそれと極めて類似していることがわかつた。また XIII, XIV を塩酸で加水分解してから KMnO_4 酸化を行なうと、共に 3-carboxymethyl-1-methyl-2-benzimi-



dazolinone を与えた。これらの事実から、XIII, XIV の構造を 3-(β -hydroxyvinyl)-1,2-dimethylbenzimidazolium betaine 誘導体と推定した。

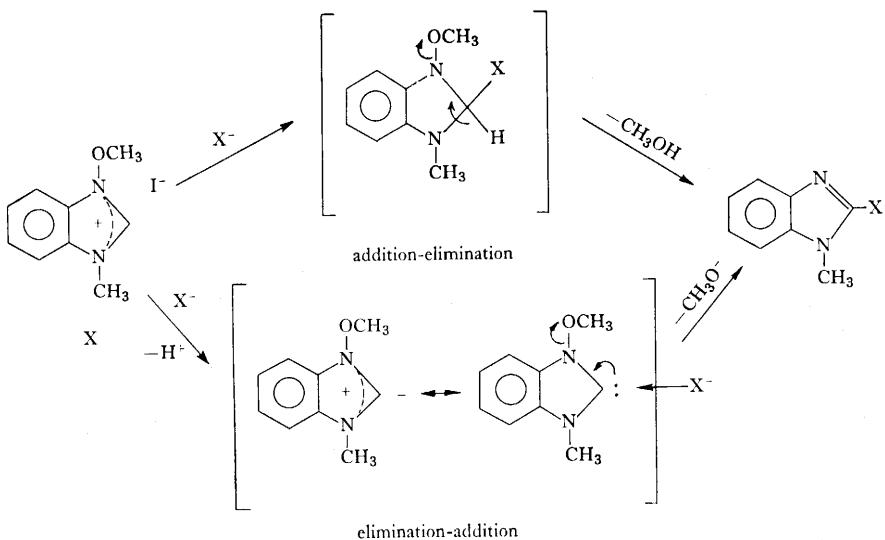
これらの構造は methyl methoxaly (2-methyl-1-benzimidazolyl) acetate 及び methyl formyl (2-methyl-1-benzimidazolyl) acetate を K_2CO_3 存在下に CH_3I で quaternize することによって合成したものと同定して確認した。

XIII, XIV の生成機構として次の様な機構を提案した。



Part VI) N-alkoxypyridinium salt はその N-oxide より求核試薬に対して著しく活性化されていることが知られている。比較のため 1-methylbenzimidazole 3-oxide 及び 1,2-dimethylbenzimidazole 3-oxide の四級塩である 3-methoxy-1-methylbenzimidazolium iodide (X), 3-methoxy-1,2-dimethylbenzimidazolium iodide (XVII) の反応性の検討を行なった。

X は KCN, NaOH, CH_3MgI , $NaHSO_3$, alkoxide 類, amine 類, 活性メチレンと極めて容易に反応し多くは高収率でその 2 位置換体を与えた。この反応機構は pyridinium 塩について明らかにされた如く addition-elimination の外に、まず 2 位の proton が求核試薬によって引抜かれ zwitterion-carbene 型の中間体がまず生成し、求核試薬がこれに attack して 2 位置換体を与える一種の elimination-addition の機構も考慮する必要があるということを提案した。



XVII と求核試薬の反応は総て alkoxy group の α -水素を引抜き 1,2-dimethylbenzimidazole を与える反応のみで置換体は全く得られなかった。唯 KCN との反応では置換反応も起り 6-cyano 体が低収率ながら得られた。この生成機構は反応を重水中で行なうと、重水素が 2-methyl group に導入されたことより推定した。

Part VII) 1,2-Dimethylbenzimidazole 3-oxide は先に述べた如く N-methyl-2'-nitroacetanilide を H_2S-NH_3 で処理して得られるがこれ以外 HCl の存在下に EtOH 中接触還元することにより容易に合成された。この N-oxide は Raney Ni 触媒による接触還元以外 PCl_3 , SO_2 , $NaHSO_3$, $NaBH_4$ によっても脱酸素された。2 位の methyl group は benzaldehyde, p -dimethylaminonitrosobenzene, p -nitrobenzenediazonium chloride と縮合せず、余り活性化されていない。唯 dimethyl oxalate とは容易に反応した。この N-oxide は Ac_2O , C_6H_5COCl , $POCl_3$, $TsCl$, $TsCl$ -Pyridine, C_6H_5NCO , C_6H_5NC , $AmONO$ 等と反応し、それぞれ 2-substituted methyl-1-methylbenzimidazole, 或いは 6-substituted 1,2-dimethylbenzimidazole を与えた。又 BF_3 と反応して結晶性の co-ordination compound を与えた。

1-Methylbenzimidazole 3-oxide では part III に述べた如く 2 位が求核試薬に対して非常に活性化されており、そのため普通の N-oxide に見られない反応も二三認められたが、この 1,2-dimethylbenzimidazole は α あるいは γ -位に methyl group を有する six-membered heteroaromatic N-oxide と極めてよく似た反応性を示した。

論文の審査結果の要旨

高橋君の主論文「ベンズイミダゾール-N-オキシドに関する研究」(英文) はこのものの合成と反応性を取扱ったもので 7 章からなっている。異節環状化合物の N-オキシドに関する研究は、従来ピリジン N-オキシドを中心に進められたが、アゾール類の N-オキシドに関してはほとんど知られていない

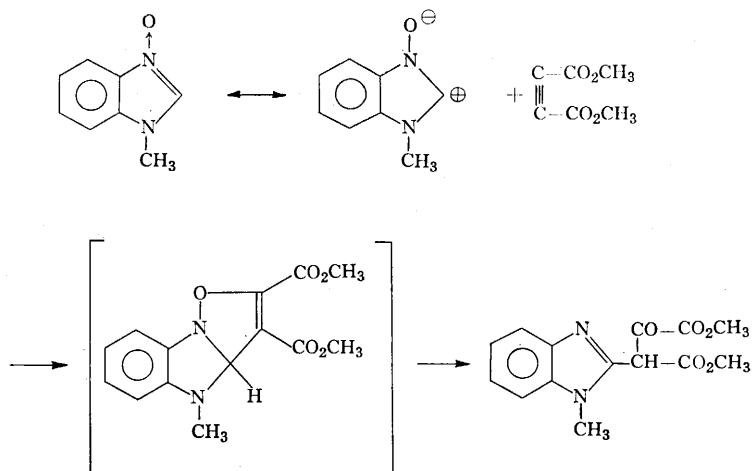
かった。

高橋君はベンズイミダゾール N-オキシドの反応性をしらべるため、まずこの化合物のアルコキシ誘導体、1-アルキル、1,2-ジアルキル置換体およびそのイミダゾリウム塩の合成を研究し、N-アルキル-O-ニトロアニリンのアシリ化によって得られるアニリドを還元閉環する収率のよいアルキル置換体の合成法を確立した。つぎにこれら N-オキシド類の反応性を対応するピリジン系 N-オキシド類の反応性と比較しつつ多くの試薬について調べた。

1-エトキシベンズイミダゾールはラネーニッケル触媒で還元すると脱酸素され、酸により加水分解されて N-オキシドを再生し、青酸カリウムやナトリウムアルコラートなど種々の求核試薬と反応して、2-置換ベンズイミダゾールを与えるなど、ある場合には N-オキシドの如く、またあるときは N-アルコキシピリジニウム塩の如き反応性を示した。無水酢酸との反応で付加体が単離できたことから 2-置換体の生成を付加後脱アルコールによる機構で説明した。

また 2 位に置換基のない1-メチルベンズイミダゾール-3-オキシドおよびそのアゾリウム塩の反応性も全く同様に求核試薬に対して 2 位が活性化されており、ピリジン N-オキシドと異なって 2 位における親電子置換は起らなかった。これらオキシドは加熱するかあるいはナトリウムアミドなどと反応して 2 位における二量化のおこることを認め、この反応に対して、3-メトキシ-1-メチルベンズイミダゾリウム塩の 2 位のプロトンが容易に重水素交換することおよび 2 位のプロトンの脱離を促進すると二分子縮合を起すことから、zwitter ion を中間体とする脱離-付加の機構を提案した。

1-メチルベンズイミダゾール-3-オキシドとアセチレンカルボン酸やニトリルなど三重結合をもった試薬とは六員環芳香環 N-オキシドよりも容易に反応して、側鎖中の核から 2 番目の炭素に酸素原子の結合した 2-置換-1-メチルベンズイミダゾールを与えることを見出し、この反応が 3-dipolar cycloaddition の機構で最も合理的に説明できるとした。



さらに、1, 2 位ともに置換されている場合にも 1 : 1 の付加が容易におこり、このときには 3 位の窒素に結合した 3 置換-1, 2-ベンズイミダゾリウムベタインを生成することを明らかにし、その生成機構を考察した。

この 1, 2-ジメチル-3-オキシドの求核置換は 2 位のメチル基あるいは 6 位で起り、ピリジン-N-オキシドの α および γ -位メチル基が活性化されていると類似しているが、その活性化の程度は低いことを実証した。さらに 1, 2-二置換-3-オキシドの第 4 級塩になると求核試薬との反応はほとんどすべてアルコキシ基の α 水素の引抜きで脱アルコキシ基反応のみが起り、置換反応は認められなかった。

以上高橋君の論文は、従来ほとんど知られていないベンズイミダゾール N-オキシドの反応性をピリジン系 N-オキシドの反応性と比較検討しつつ詳細に調べて多くの新知見を得たものであって、理学博士の学位論文として十分価値があるものと認める。