

Title	1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンの合成と反応
Author(s)	林, 宏徳
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31864
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 1 】

氏名・(本籍)	林 宏 徳
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4028 号
学位授与の日付	昭和 52 年 7 月 21 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	1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンの合成と反応
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 佐々木喜男 教授 富田 研一

論 文 内 容 の 要 旨

近年、ピリジニウム-N-イミンに代表される6員環複素環化合物のN-イミンの性質及び反応性については広く研究され、“N-イミンの化学”として確立されるまでに展開し、例えば、1,3-双極子環状付加反応、あるいは分子内1,5-閉環反応によるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体、光異性化反応によるジアゼピン誘導体などの合成中間体としてその有用性が認められている。しかしながら、アゾール類N-イミンについては、その簡易な合成法が無かったために、わずかに一例、チアゾリウム-3-イミンの光反応が報告されているのみである。そこで、アゾール類N-イミンの合成法と反応性を明らかにする目的でトアルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンをアゾール類N-イミンの代表例として研究を行なった。

その結果、0-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン(MSH)が1-アルキルベンツイミダゾールのみならず1-アルキルイミダゾール、ベンゾチアゾール、及びチアゾールなどとも反応して収率良く対応する3-イミンを与えることが明らかになった。そこで6員環複素環化合物のN-イミンとの比較においてアゾール類N-イミンの諸性質を明らかにした。

1. 1-アルキルイミダゾリウム-3-イミン及び1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンの合成とスペクトル

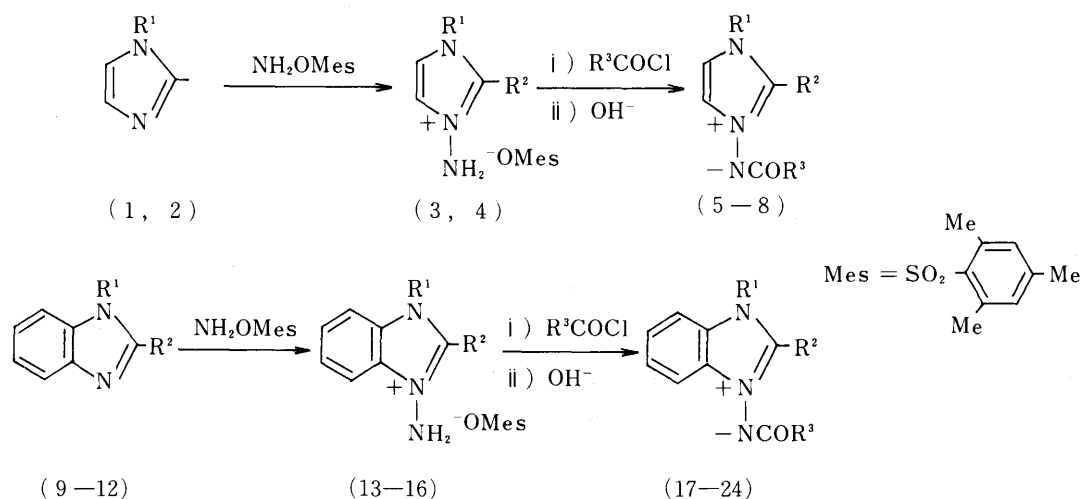
ピリジニウム-N-オキシドと等電子化合物であるピリジニウム-N-イミンに代表される6員環複素環化合物のN-イミンの研究は、現在にいたるまで多くの人達によって研究され続けて来た。一方、アゾール類N-オキシドに対応するアゾール類N-イミンは、チアゾリウム-3-イミンの光反応が報告されているのみである。これはアゾール類N-イミンの簡易な合成法が無かったためと考えられる。

ピリジニウム-N-イミンの合成法は、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸で直接アミノ化する方法の他、数種の合成法が知られているが、いずれもアゾール類N-イミンの一般合成法としては適用出来ない。

1973年、O-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミン (MSH) が、田村らによって優れたアミノ化剤であることが明らかにされたが、この試薬をアゾール類にも適用したところ、1-アルキルベンツイミダゾールのみならず1-アルキルイミダゾール、ベンゾチアゾール及びチアゾールなどとも反応して対応する3-アミン塩を高収率で与えることが分った。

これらN-アミン塩はアルカリ処理することによってN-イミンを与えるが、このものは不安定のため単離出来ない。そこで3-アミン塩(3, 4, 13-16)をアシル化剤と直接反応させ3-アシルイミン(5-8, 17-24)を得た。

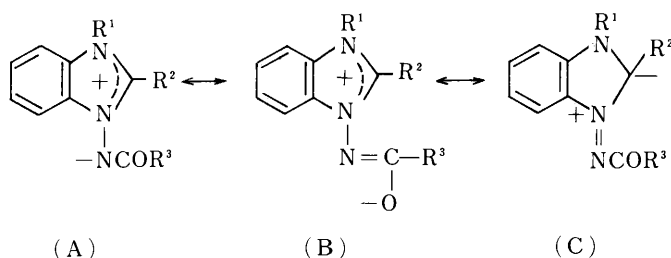
これらの収率を次に示す。



R ¹	R ²	Yield(%)
(3) Me	H	84
(4) Me	Me	54
(13) Me	H	96
(14) Et	H	90
(15) Me	Me	86
(16) Et	Me	80

R ¹	R ²	R ³	Yield(%)
(5) Me	H	Ph	40
(6) Me	H	Me	55
(7) Me	H	OEt	48
(8) Me	Me	Ph	62
(17) Me	H	Ph	78
(18) Me	H	Me	63
(19) Me	H	OEt	69
(20) Et	H	Ph	66
(21) Et	H	Me	60
(22) Et	H	OEt	85
(23) Me	Me	Ph	80
(24) Et	Me	Ph	57

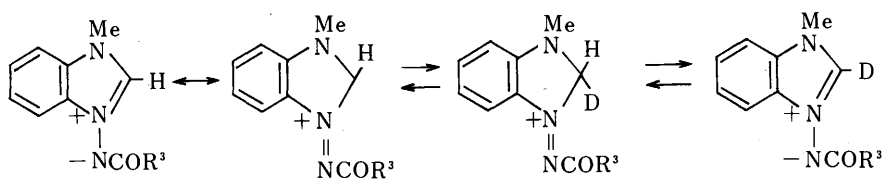
次いで3-アシルイミン(5-8, 17-24)のIR. NMR. UV. Mass スペクトル及び重水素化反応を検討した結果, ピリジニウム-N-アシルイミンで明らかにされている挙動と類似していることが分った。即ち, IR スペクトルで3-アシルイミン(5-8, 17-24)の $\nu_{C=O}$ の吸収は[$R^3=Ph$. 1550–1560 cm^{-1} , $R^3=Me$ 1570–1580 cm^{-1} , $R^3=OEt$ 1630–1640 cm^{-1}]。通常のアミドの $\nu_{C=O}$ の吸収に比べて低波数側にシフトしており, 窒素上の負電荷がC=O π 電子と共役していることを示している。



NMRスペクトルでイミダゾール環の2位のHが対応する1-アルキルイミダゾール(1)及び1-アルキルベンツイミダゾール(9, 10)の2位のHに比べて相対的に低磁場側にシフトしており, これは4級窒素がイミダゾール環の π 電子密度を減少させていることに帰因するものと考えられる。その大きさは“back donation”の寄与の考えられない(25)と“back donation”の寄与の考えられる(26)の中間の値である。

R^3	δ -2
(17) ph	10.55
(18) Me	10.12
(19) OEt	9.95

この結果から, これらイミダゾール類3-アシルイミンに於いてもピリジニウム-N-アシルイミンと同様に弱いながら“back donation”(C)の寄与が考えられる。このことは3-アシルイミン(17–19)の重水素化反応によっても支持された。即ち, ピリジニウム-N-アシルイミンは塩基性条件下に於いてのみ重水素化反応が進行することが報告されているが, 3-アシルイミン(17–19)の場合は, 重クロロホルム中, 重水と処理を行なうのみでイミダゾール環の2位のHが重水素化され, イミダゾール環 π 軌道への“back donation”による π 電子密度の増加が示唆される。



(C)

(17) $R^3 = \text{ph}$

(18) $R^3 = \text{Me}$

(19) $R^3 = \text{OEt}$

(17') $R^3 = \text{ph}$ 15時間

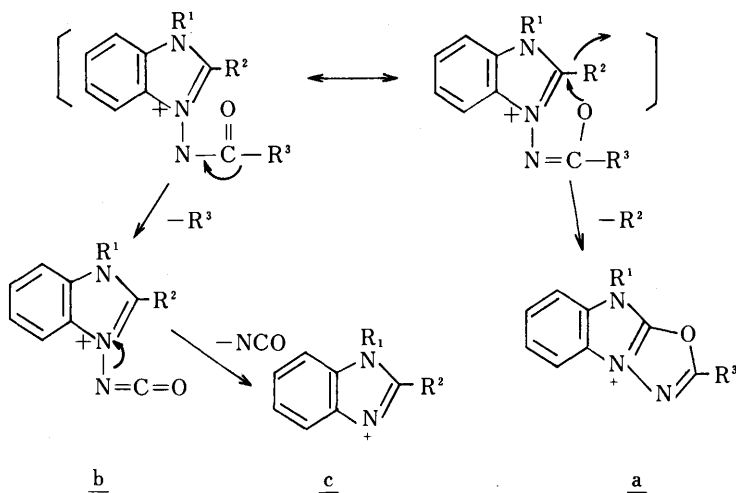
(18') $R^3 = \text{Me}$ 5分

(19') $R^3 = \text{OEt}$ 3分

3-アシルイミン(17-22)はクロロホルム中で上に述べたような構造をとっていることが考えられるが、このUVスペクトルは305-318nmに極大吸収を有する。この吸収は、1N塩酸を加えると4級塩の吸収となり、更に1N-苛性ソーダを加えると再び305-318nmに現われる。

3-アシルイミン(5-8, 17-24)のMassスペクトルに於ける一般分解経路は、次の如くでピリジニウム-N-アシルイミンの場合と同じである。この開裂はイミダゾール窒素上に電荷を置くことによって説明出来、主分解経路は α 開裂(b)、引き続きNCOを脱離してイミダゾールラジカルイオン(c)を与える経路である。

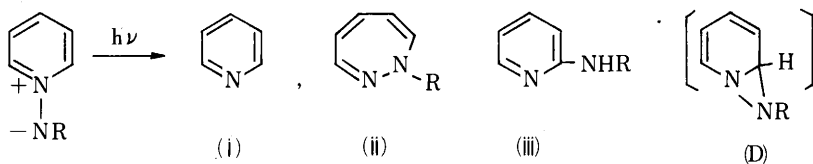
更に、3-ベンゾイルイミン(5.8.17.20.23.24)では、 $M-R^2(a)$ を与える。



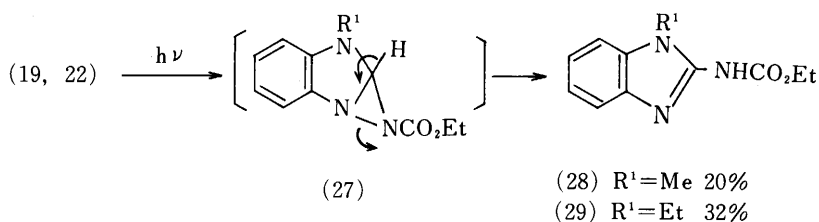
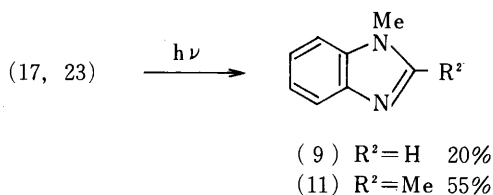
2. 1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンの反応性

光反応について

ピリジニウム-N-アシルイミンの光反応は、置換基や反応溶媒によって(i)N-N結合の開裂、(ii)環拡大、(iii)転位などに分類され、(ii)及び(iii)は中間にジアジリジン体(D)を経由して進行するものと考えられている。

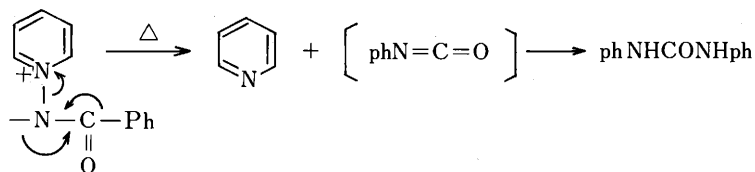


これに対して、3-ベンゾイルイミン(17, 23)及び3-エトオキシカルボニルイミン(19, 22)の光反応は、次に示すように、それぞれN-N結合の開裂及び転位反応が起こり、いずれの場合もピリジニウム-N-アシルイミンでみられるような環拡大したと考えられる化合物は得られなかった。

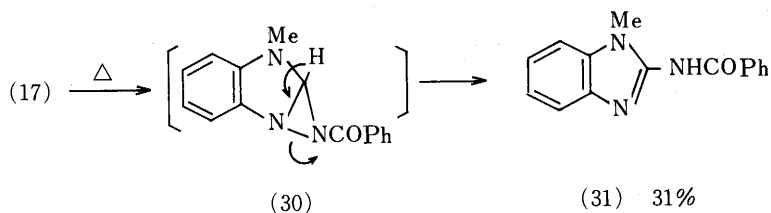


熱反応について

ピリジニウム-N-ベンゾイルイミンの熱反応は、フェニル基がCurtius typeにイミノ窒素に転位しながらN-N結合が開裂して進行することが知られている。



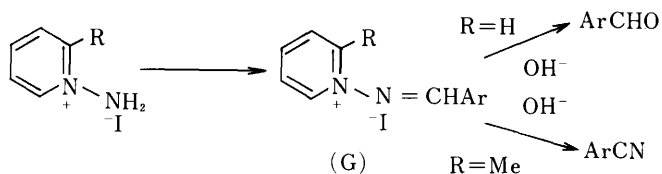
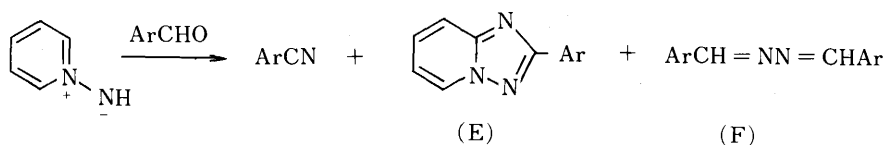
これに対して3-ベンゾイルイミン(17)の熱反応は、ジアジリジン体(30)を経由したと考えられるベンツアミド体(31)が得られ、ピリジニウム-N-ベンゾイルイミンとは異なっており興味深い。



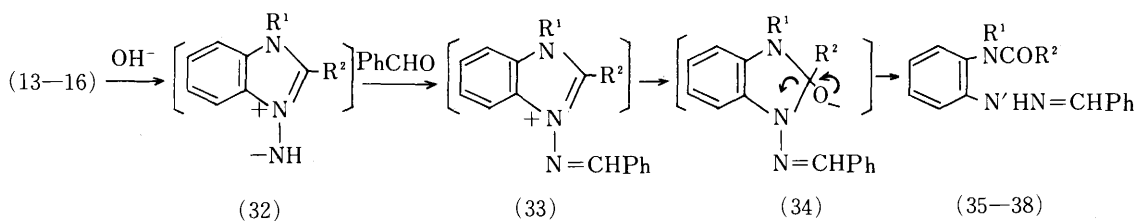
尚、3-エトオキシカルボニルイミン(19)では、複雑な混合物を与え確認出来る化合物は得られなかった。

芳香族アルデヒドとの反応について

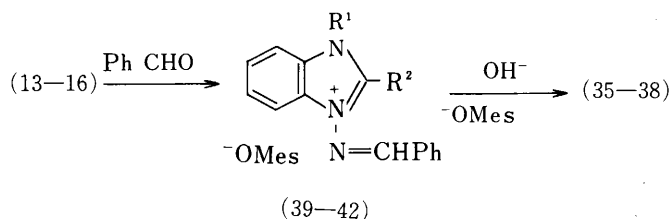
ピリジニウム-N-イミンは、芳香族アルデヒドと反応して、ニトリル、更にニトリルとN-イミンが1.3-双極子環状付加反応を起し、トリアゾロ[1.5-a]ピリジン(E)になったり、アチン(F)を生成する。一方、N-アミン塩は、対応するベンザルイミノ塩(G)を生成するが、アルカリに不安定でベンツアルデヒドやニトリルを生成する。



これに対して、3-アミン塩(13-16)は、アルカリ存在下、ベンツアルデヒドを作用するとフェニルヒドラゾン誘導体(35-38)が、又、アルカリを作用させない場合は、ベンザルイミノ塩(39-42)が得られた。この(39-42)は、アルカリを作用させるとフェニルヒドラゾン誘導体(35-38)を与えた。

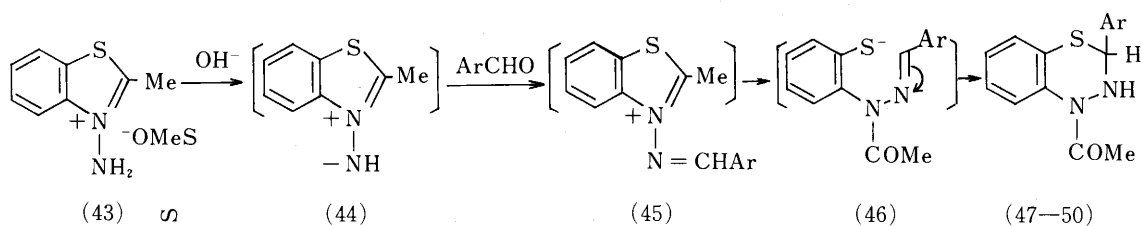






R ¹	R ²	Yield(%)	R ¹	R ²	Yield(%)
(35) Me	H	41	(37) Me	Me	41
(36) Et	H	52	(38) Et	Me	43



	R ¹	R ²	Yield(%)	Yield(%)
(39)	Me	H	96	(35) 50
(40)	Et	H	95	(36) 69
(41)	Me	Me	95	(37) 70
(42)	Et	Me	96	(38) 70

又、2-メチルベンゾチアゾリウム3-イミン(44)との反応では、他の方法では得難いベンゾ-2.3-ジヒドロ-1.3.4-チアゾアジン誘導体(47-50)が得られた。

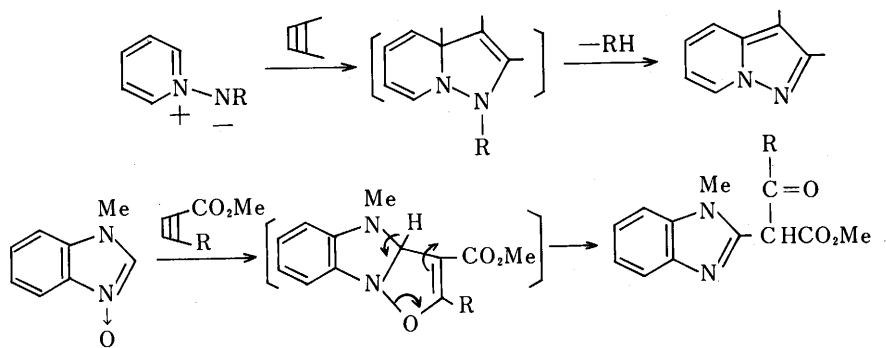


	Ar	Yield(%)		Ar	Yield(%)
(47)		37	(49)	Me- 	37
(48)		31	(50)		31

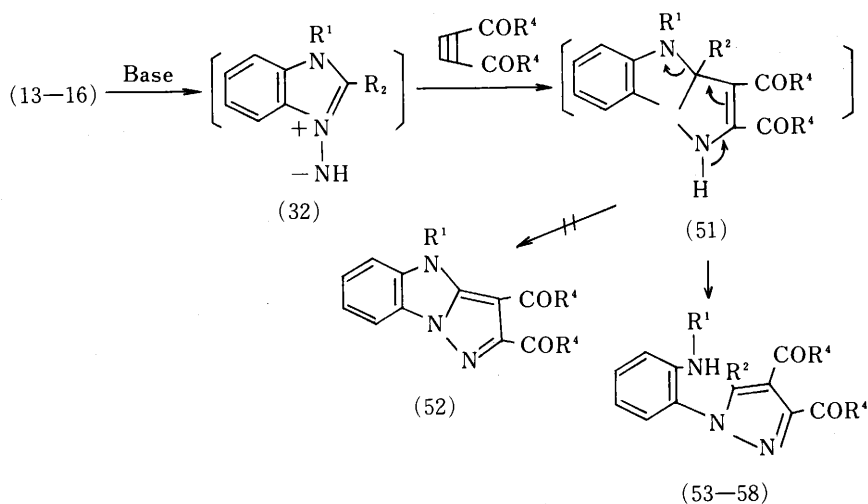
以上、芳香族アルデヒドとの反応では、反応条件下、イミダゾール及びチアゾール環の環開裂が容易に起こることがわかった。

1.3-双極子環状付加反応について

1.3-双極子環状付加反応という概念は、Huisgenによって確立された反応である。例えば、ピリジニウム-N-イミン誘導体ら、1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-オキシドの1.3-双極子環状付加反応については、次のような反応が報告されている。



これらの反応を 3-イミン (13-16) 及び 3-アシルイミン (17, 19) と比較検討することは興味深い。3-イミン (13-16) とアセチレン化合物との反応は、ピリジニウム-N-イミンとの類似性から考えて (52) タイプの化合物が得られるものと考えていたが、ピラゾール誘導体 (53-58) が得られた。



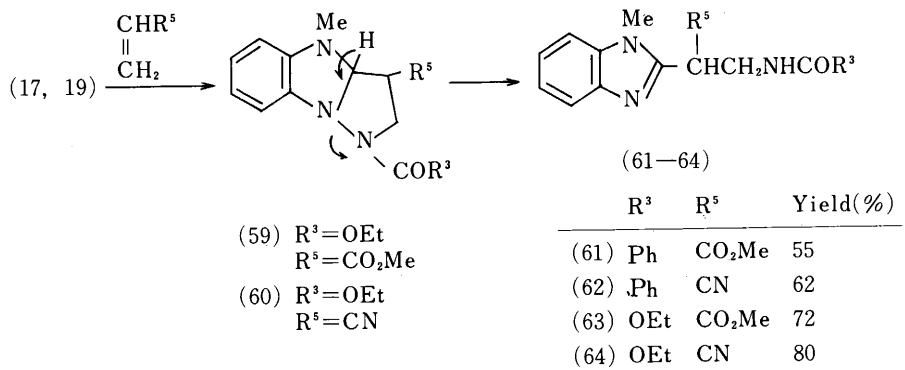
R ¹	R ²	R ⁴	Yield(%)	R ¹	R ²	R ⁴	Yield(%)		
(53)	Me	H	OMe	57	(56)	Et	H	Ph	53
(54)	Me	H	Ph	70	(57)	Me	Me	OMe	28
(55)	Et	H	OMe	33	(58)	Et	Me	OMe	28

この反応は、アルカリが存在しない時には進行しないことから中間に 3-イミン (32) を經由して、アセチレン化合物と 1,3-双極子環状付加反応を行ない C-N 結合が開裂して進行しているものと考えている。

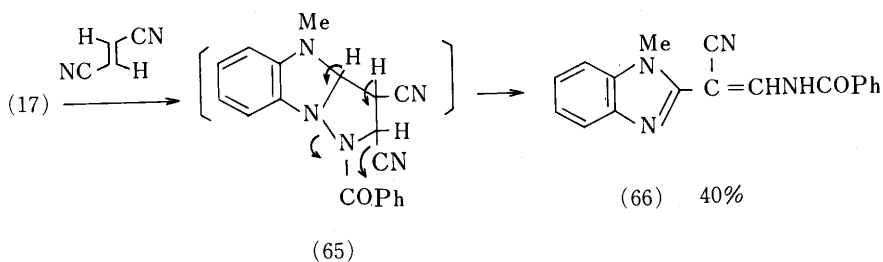
一方、3-アシルイミン (17, 19) とオレフィン化合物、プロピオール酸メチルとの反応では、イミダゾール環の 2 位に置換基を有する (61-64, 66, 68, 69) が得られた。

オレフィン化合物との反応は、アセトニトリル中で加熱還流 [R³=Ph 9時間, R³=OEt 2時間] すると (61-64) が得られ、比較的弱い条件では不安定ながら (59, 60) が単離出来、時間と共に対応する

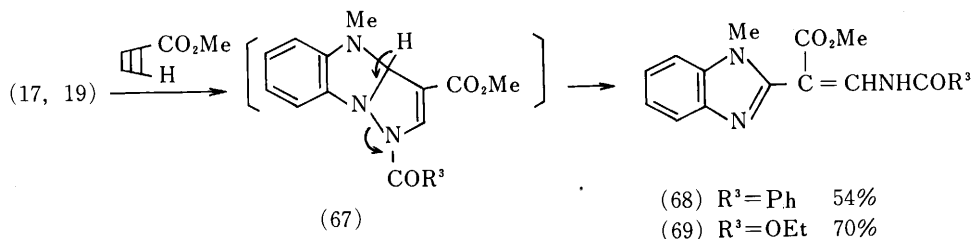
(63, 64) になることから1,3-双極子環状付加体(59, 60)を経由して反応が進行しているものと考えている。



フマロニトリルとの反応ではHCNが脱離した(66)が得られた。



プロピオール酸メチルとはオレフィン化合物との反応よりも早く進行して(68, 69)が得られた。



1,3-双極子環状付加反応で、3-イミン体はイミダゾール環の環開裂が起こりやすく、3-アシルイミン体はN-N結合の開裂が起こりやすいことが分った。

これらの結果は、1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンが、ピリジニウム-N-イミンとは異なり、一次成續体の環開裂が容易に起こることを示している。

論文の審査結果の要旨

ピリジニウム-N-イミン代表される6員環複素芳香族化合物のN-イミンについては最近の数多くの研究によってその化学が明らかにされつつあるが、5員環複素芳香族化合物(アゾール類)のN-イミンについてはその合成法についても反応性についても全く報告がなかった。

本論文は1-アルキルベンツイミダゾール, 1-アルキルイミダゾールなどにO-メジチレンスルホニルヒドロキシルアミンを反応させてアゾール類N-イミンを合成する優れた合成法を確立し, さらに, 得られたアゾール類N-イミンの中から1-アルキルベンツイミダゾリウム-3-イミンを代表例として選んでそのIR, UV, NMR, Massスペクトル並びに光反応, 熱反応, 芳香族アルデヒドとの反応, 1,3-双極子環状付加反応などアゾール類N-イミンの諸性質を明らかにしたものである。

以上の業績は合成化学に貢献するところ大で学位請求論文として価値あるものと認めた。