



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	2-フェニルペンツイミダゾール誘導体の合成（第3報）：芳香族カルボン酸とo-フェニレンジアミンとのp-トルオールスルホン酸中での縮合
Author(s)	高田, 善之; Takata, Yoshiyuki; 田尾, 昌照 他
Citation	北海道大學工學部研究報告, 95, 81-86
Issue Date	1979-08-31
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/41574
Type	departmental bulletin paper
File Information	95_81-86.pdf



2-フェニルベンツイミダゾール誘導体の合成 (第3報)

—芳香族カルボン酸と *o*-フェニレンジアミンとの
p-トルオールスルホン酸中での縮合—

高田善之* 田尾昌照* 横田和明*

(昭和54年3月31日受理)

Synthese von 2-Phenylbenzimidazolderivaten III. Mitteil

—Kondensation von *o*-Phenylendiamin mit aromatischen
Carbonsäuren in *p*-Toluolsulfonsäure—

Yoshiyuki TAKATA Masateru TAO Kazuaki YOKOTA

(Received March 31, 1979)

Zusammenfassung

Wir untersuchten die synthetische Verfahren zur Darstellung von 2-Phenylbenzimidazolderivaten durch Kondensation von aromatischen Carbonsäuren mit *o*-Phenylendiamin in *p*-Toluolsulfonsäure.

Man erhitzte das Gemisch von 1 Mol aromatischen Carbonsäuren, 1 Mol *o*-Phenylendiamin und 1 1/2 bis 2 Mol *p*-Toluolsulfonsäure auf 205–220° während 1 1/2 bis Stunden, löstete die entstandenen Product in warmem Wasser, machtete alkalisch mit Ammoniak und filtriertete die freie 2-Phenylbenzimidazolderivaten.

Mit guters Ausbeute erhieltete wir 2-Phenylbenzimidazolderivaten aus Benzoesäure, *o*- und *p*-Chlor-, *o*-Brom-, 2, 4-Dichlorbenzoesäure, *o*-Toluylsäure, *o*- und *p*-Oxybenzoesäure nach diesem *p*-Toluolsulfonsäure-Verfahren.

1. 緒 言

2-位置に Aryl- 基を有する Benzimidazol 誘導体の合成法としては, *o*-Phenylendiamin [I] と芳香族カルボン酸とを縮合させる方法及び [I] と芳香族アルデヒドとの Schiff- 塩基を酸化する方法が主要な方法であるが, 原料的には入手しやすいカルボン酸と [I] との縮合法が有利である。しかし脂肪酸に比較すると芳香族カルボン酸はかなり反応性が弱く, 2-Alkylbenzimidazol の一般合成法である Phillips 法¹⁾, 即ち [I], カルボン酸, 4N 塩酸を常圧で加熱する方法では目的物の収率は非常に低い, その為に [I], 芳香族カルボン酸, 希塩酸との混合物を加圧下に 180° に加熱²⁾, ポリリン酸と 250° に加熱³⁾, [I] と芳香族カルボン酸とを 180° に加熱する方法⁴⁾ などが報告されている。著者らは先に芳香族カルボン酸フェニルエステルと [I] とを加熱する方法⁵⁾ 及び [I] とカルボン酸とをオキシン塩化リンで縮合させる方法⁶⁾ について報告した。その後更に簡便で経済的な合成法について研究し, *p*-Toluolsulfonsäure [II] を縮合剤とする方法を見出したので報告する。

* 合成高分子化学講座

[I] と芳香族カルボン酸との混合物を単独で⁴⁾、または希塩酸と加圧下に 180° に加熱することにより 2-Phenylbenzimidazol 誘導体が生成しており、[I] と芳香族カルボン酸とを 180° 以上に加熱することが縮合の条件の一つと考えられ、酸は反応の促進に役立つようである。[I] と芳香族カルボン酸のみを加熱した場合は、目的物の収率は低く⁴⁾、着色が強いため精製に困難を感じる。希塩酸との加圧下の加熱は容器の材質の点でかなりの制約を受け、製造法としては必ずしも適当ではない。

[II] は熱に対してかなり安定な強酸であり、Athylendiamin-mono-p-toluolsulfonat とカルボン酸とは約 200° に加熱することにより容易に縮合して 2-Alkyl- または 2-Arylimidazolin-p-toluolsulfonat を生成⁷⁾ することから、芳香族カルボン酸と [I] との反応の縮合剤として使用可能なのではないかと考え、[II] を媒体として安息香酸と [I] との反応を試みた。安息香酸、[I]、[II] の混合物を約 190° に 10 時間加熱することにより良い収率で 2-Phenylbenzimidazol を得た。この反応に対し [II] は優れた縮合促進作用を示すことが明らかになったので、次にトルイル酸、ハロゲン安息香酸、オキシン安息香酸について [I] との反応を検討した。いずれの酸からも良い収率で、2-Phenylbenzimidazol 誘導体を得たが、*o*-アミノ安息香酸では、反応混合物が半固状になり均一な加熱は困難で、目的物の収率は非常に低かった。カルボン酸により多少の差はあるがカルボン酸と [I] 各 1 Mol, [II] 1.5~2.0 Mol の混合物を 205~220° に 2 時間加熱することにより良好な収率で目的物を得た。特に一般に収率の良くない *o*-位にハロゲンが置換した安息香酸からも良い収率で目的物が得られたことは注目に値する。

[II] を媒体とする芳香族カルボン酸と [I] とからの 2-Phenylbenzimidazol 誘導体の合成法は、操作が簡便で目的物の収率が良く、[II] が安価であることから合成法として適当と考える。

2. 実験と結果

2.1 2-Phenylbenzimidazol

安息香酸 10 mMol (1.22 g), [I] 10 mMol (1.10 g), [II] 20 mMol (4.0 g) を試験管にいれ、温度計で搅拌しながら油浴中で加熱した。始め泥状になり水蒸気を放出、徐々に液化した。180~190° に約 8 時間加熱、温時に水を加えて溶解、アンモニア水でアルカリ性にし、析出物を濾別、水洗、乾燥した。Schmp. 280°, 収量 1.64 g, 計算量の 84.5%。エタノールまたは希酢酸から再結晶した物は Schmp. 287° で、標品との混融で降下しなかった。

安息香酸、[I]、[II] の混合物の加熱で、2-Phenylbenzimidazol が得られたので、次に反応条件の検討を行なった。

[II] の量と目的物の収率との関係を求める為に、[I] 5 mMol、安息香酸 5.5 mMol に [II] を 0~20 mMol の範囲で変えて加え、200~210° に 2 時間加熱、収率を求めた。その結果を Abb. I に示す。[II] を加えなくても目的物は得られたが、収率は 54% とかなり低く、更に着色が強いため精製に手数を要した。[II] の添加により収率は上昇し、10 mMol 添加の場合には 95% に達した。なお目的物の着色が少なく精製が容易であった。しかし [II] の量が多くなるとともに反応混合物は加熱の初期に固化し、均一な熔融に時間を要するようになった。

次に反応時間と収率との関係を知る為に [I] 5 mMol、安息香酸 5.5 mMol、[II] 10 mMol を 200~210° で所定時間反応させ、収率を求めた。その結果を Abb. II に示す。反応時間 2 時間で収率 90% に達し、反応は殆んど終了することが明らかになった。

次に反応温度について検討した。[I] 1 Mol に対し [II] を 1~2 Mol、反応温度を 180~230° の範囲で変えて反応させた。反応温度が 180~190° では反応速度はかなり遅く、十分な収率を得

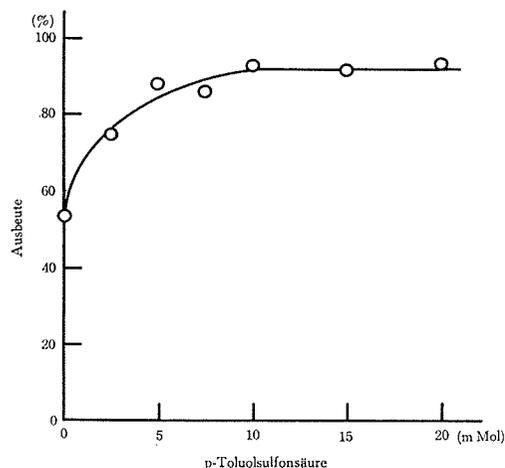


Abb. I. Ausbeuten von 2-Phenylbenzimidazol und Mengen von p-Toluolsulfonsäure.

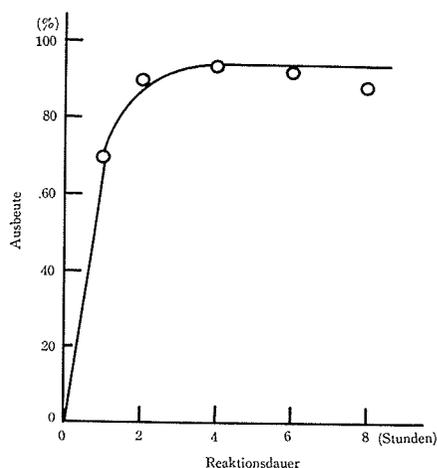


Abb. II. Ausbeuten von 2-Phenylbenzimidazol und Reaktionsdauer.

る為には約 10 時間を要し, 220° 以上では生成物の着色が強くなる欠点がある。205~215°, 特に 210~215° で, [II] が 1.5 Mol, 反応時間が 1½ 時間で 90% 以上の高収率を示した (Tabelle I)。

Tabelle I より安息香酸, [I] が各 1 Mol, [II] 1½ Mol を 210~215° で 1½~2 時間加熱するのが適当と考えられる。

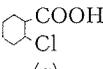
Tabelle I. Ausbeute von 2-Phenylbenzimidazol

Nr.	<chem>c1ccc(cc1)C(=O)O</chem> (g)	<chem>c1ccc(cc1)NC(=N)N</chem> (g)	<chem>CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)O</chem> (g)	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	0.610 (1/200 Mol)	0.540 (1/200 Mol)	0	205~215	1	67.7
2	"	"	1.0 (1/200 Mol)	"	1	82.5
3	"	"	"	"	1	87.6
4	"	"	1.5 (1.5/200 Mol)	"	1	88.6
5	"	"	"	"	1½	92.8
6	"	"	"	"	2	95.0
7	"	"	2.0 (2/200 Mol)	"	1½	94.5
8	"	"	1.0 (1/200 Mol)	190~200	1	54.6
9	"	"	1.5 (1.5/200 Mol)	"	2	73.2
10	"	"	2.0 (2/200 Mol)	"	1	60.5

2.2 2-o-Chlorphenylbenzimidazol

o-クロル安息香酸 5 mMol (0.783 g), [I] 5 mMol, 所定量の [II] の混合物を 205~215° で, 反応時間を 1~3 時間の間で変えて反応させた。加熱終了後に温水に溶解, アンモニア水でアルカリ性にし, 析出物を濾別, 水洗, 収量を求めた。生成物は Schmp. 227° (純品は 234°) で 2-o-Chlorphenylbenzimidazol との混融で降下しなかった。[II] 無添加の場合は収率 55% で着色が強く, Schmp. 220° であった。[II] の添加量を増すと目的物の収率が良くなり, 淡色になるが, 10 mMol になると加熱の始めに半固状態になり, 熔融液化に時間を要するので 7.3 mMol が適当であり, 2 時間の反応で収率約 84% であった (Tabelle II)。

Tabelle II. Ausbeute von 2-o-Chlorphenylbenzimidazol

Nr.	 (g)	 (g)	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (g)	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	0.783 (1/200 Mol)	0.540 (1/200 Mol)	0	205~215	1	55.2
2	"	"	1.0 (1/200 Mol)	"	2	73.8
3	"	"	1.5 (1.5/200 Mol)	"	1	78.7
4	"	"	"	"	1½	83.1
5	"	"	"	"	2	84.0
6	"	"	"	"	3	85.7
7	2.35 (1.5/100 Mol)	1.62 (1.5/100 Mol)	4.5	"	3	88.8

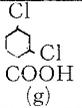
2.3 2-p-Chlorphenylbenzimidazol

p-クロル安息香酸 5 mMol, [I] 5 mMol, [II] 7.3 mMol の混合物を約 230° に加熱, 熔融液化させた後に 210~220° に保った。加熱終了後に温水に溶解, 2.1 と同様に処理した。生成物は Schmp. 280° 以上, 3 時間加熱では収率 80.0%, 5 時間加熱で 90.0% であった。

2.4 2-(2', 4'-Dichlorphenyl) benzimidazol

2, 4-ジクロル安息香酸 5 mMol (0.960 g), [I] 5 mMol, 所定量の [II] の混合物を 205~220° で反応させ, 以下 2.1 と同様に処理した。生成物は Schmp. 220°, 希酢酸から再結晶した物は, Schmp. 224°。[II] が 10 mMol で 2 時間加熱した場合には収率 91% を示し, 安息香酸やクロル安息香酸より高収率であるが, これは 2, 4-ジクロル安息香酸が昇華し難い為に [I] との反応率が良いことによるものであろう (Tabelle III)。

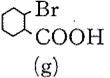
Tabelle III. Ausbeute von 2-2', 4'-Dichlorphenylbenzimidazol

Nr.	 (g)	 (g)	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (g)	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	0.960 (1/200 Mol)	0.540 (1/200 Mol)	1.5 (1.5/200 Mol)	205~220	1½	86.7
2	"	"	"	"	2	89.4
3	"	"	"	"	3	89.8
4	"	"	2.0 (2/200 Mol)	"	1½	89.0
5	"	"	"	"	2	91.2
6	"	"	"	"	3	91.9

2.5 2-o-Bromphenylbenzimidazol

o-ブロム安息香酸 5 mMol (1.01 g), [I] 5 mMol, 所定量の [II] を 205~220° に加熱, 2.1 と同様に処理した。生成物は Schmp. 230°。希酢酸から再結晶した物は 235° (文献値 246°)⁴⁾ (Tabelle IV)。

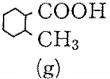
Tabelle IV. Ausbeute von 2-o-Bromphenylbenzimidazol

Nr.	 (g)	 (g)	CH ₃ -  -SO ₃ H·H ₂ O (g)	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	1.005 (1/200 Mol)	0.54 (1/200 Mol)	1.5 (1.5/200 Mol)	205~220	2	75.5
2	"	"	"	"	3	87.0
3	"	"	2.0	"	2	86.7
4	"	"	"	"	3	87.0
5	"	"	2.5	"	3	87.5

2.6 2-o-Tolylbenzimidazol

o-トルイル酸 5 mMol (0.68 g), [I] 5 mMol, 所定量の [II] を 205~215° に加熱, 2.1 と同様に処理した。Schmp. 215°, 希酢酸から再結晶した物は Schmp. 221° (Tabelle V)。

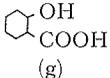
Tabelle V. 2-o-Tolylbenzimidazol

Nr.	 (g)	 (g)	CH ₃ -  -SO ₃ H·H ₂ O (g)	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	0.68 (1/200 Mol)	0.54 (1/200 Mol)	1.3 (1.3/200 Mol)	205~215	2	91.0
2	"	"	1.5 (1.5/200 Mol)	"	2	90.5
3	"	"	"	"	3	95.0
4	"	"	2.0 (2/200 Mol)	"	2	94.8

2.7 2-o-Hydroxyphenylbenzimidazol

サルチル酸 5 mMol (0.69 g), [I] 5 mMol, 所定量の [II] を 205~210° に加熱, 2.1 と同様に処理した。生成物は Schmp. 230°, 希酢酸から再結晶した物は Schmp. 238° (Tabelle VI)。

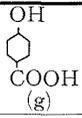
Tabelle VI. Ausbeute von 2-o-Hydroxyphenylbenzimidazol

Nr.	 (g)	 (g)	CH ₃ -  -SO ₃ H·H ₂ O (g)	Reaktions- temperatur (°C)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	0.69 (1/200 Mol)	0.54 (1/200 Mol)	1 (1/200 Mol)	205~210	1½	26.0
2	"	"	"	"	3	27.2
3	"	"	1.5	"	2	70.0
4	"	"	"	"	3	65.7

2.8 2-p-Hydroxyphenylbenzimidazol

p-オキシ安息香酸 5 mMol, [I] 5 mMol, 所定量の [II] を加熱した。この場合は 220° 以上に加熱すると目的物の収率が著しく低下したので, 200~205° に加熱した。反応後熱湯を加え, アンモニア水でアルカリ性になると析出物の大部分は溶解するが, 間もなく結晶が析出するので, これを濾別, 水洗した。Schmp. 271° (Tabelle VII)。p-オキシ安息香酸では, [II] の量は少ない方が目的物の収率は良く, 6 mMol, 6.5 mMol では約 88% であるが, 10 mMol では 75% に低下した。

Tabelle VII. Ausbeute von 2-o-Hydroxybenzimidazol

Nr.	 (g)	 (g)	$\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (g)	Reaktions- temperatur (C°)	Reaktions- dauer (Std.)	Ausbeute (%)
1	0.690 (1/200 Mol)	0.540 (1/100 Mol)	1.2	200~205	2	88
2	"	"	1.3	"	2	86
3	"	"	1.5	"	1½	85
4	"	"	"	"	2	86
5	"	"	2.0	"	1½	75
6	"	"	"	"	2	77

3. ま と め

p-Toluolsulfonsäure を媒体とする芳香族カルボン酸と o-Phenyldiamin との縮合による 2-Phenylbenzimidazol 誘導体の合成法について検討した。

芳香族カルボン酸, o-Phenyldiamin 各 1 Mol, p-Toluolsulfonsäure 1.5~2.0 Mol の混合物を 205~220° に 1½~2 時間加熱, 水溶液をアルカリ性にするることにより 2-Phenylbenzimidazol 誘導体を高収率で得た。一般に収率の低い o-位にハロゲンが置換した安息香酸からも良い収率で目的物が得られた。この方法は簡便であり収率も良いので 2-Phenylbenzimidazol 誘導体の製造法として適当と考える。

文 献

- 1) Phillips, M. A.: J. Chem. Soc., 172 (1928), p. 2393.
- 2) Porai-Koshits, B. A. et al.: J. Gen. Chem. (USSR), 17 (1947), p. 1768. Chem. Abst., 42 (1948), p. 5903.
- 3) Hein, D. W., Alheim, R. J. and Leavitt, J. J.: J. Am. Chem. Soc., 79 (1957), p. 427.
- 4) Rope, M. et al.: J. Am. Chem. Soc., 74 (1952), p. 1095. Walther, R. und Pulawski, Th. von: J. prakt. Chem. [2] 59 (1889), s. 251.
- 5) 恵花孝昭, 横田和明, 高田善之: 工学部研究報告 (昭 53), 89号, p. 127.
- 6) 恵花孝昭, 横田和明, 高田善之: 工学部研究報告 (昭 53), 89号, p. 131.
- 7) 高田善之, 横田和明: 工学部研究報告 (昭 54), 94号印刷中.