HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	2-Alkylbenzimidazolの改良合成法 : p-Toluolsulfonsäureを媒体とする脂肪酸とo-Phenylendiaminとの縮合
Author(s)	高田, 善之; 横田, 和明
Citation	北海道大學工學部研究報告, 97, 45-49
Issue Date	1980-02-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/41605
Type	departmental bulletin paper
File Information	97_45-50.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道大学工学部研究報告
第97号 (昭和55年)

Bulletin of the Faculty of Engineering,
Hokkaido University, No. 97 (1980)

2-Alkylbenzimidazol の改良合成法

—p-Toluolsulfonsäure を媒体とする脂肪酸と o-Phenylendiamin との縮合—

高田善之* 横田和明*

(昭和54年9月29日受理)

Über eine modifizierten synthetischen Verfahren von 2-Alkylbenzimidazolen

—Kondensation von o-Phenylendiamin mit Fettsäuren in p-Toluolsulfonsäure—

Yoshiyuki TAKATA Kazuaki YOKOTA

(Received September 29, 1979)

Zusammenfassung

Wir untersuchten die synthetischen Darstellungsverfahren von 2-Alkylbenzimidazolen durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit hoheren Fettsäuren in o-Toluolsulfonsäure.

Die Kondensation von o-Phenylendiamin mit Fettsäuren in p-Toluolsulfonsäure verläuft leicht und liefert 2-Alkylbenzimidazolen mit guter Ausbeute, besonders die reaktionsträgern Fettsäuren, die in α-Stellung Seitenkette besitzen, bilden 2-Alkylbenzimidazolen mit guter Ausbeute.

Die Mischung von 10 m Mol Fettsäure 10 m Mol o-Phenylendiamin und 10 m Mol p-Toluolsulfonsäure-monohydrat werden unter Rühren mit Thermometer auf 170 bis 200° während 1 Stunde in Reagenzglas erhitzt (bei der reaktionsträgern Fettsäuren, Z. B. Pivolinsäure und Di-n-butylessigsäure, 5 Stunden lang erhitzt). Dann gießt man die heißen Mischung in verd. Ammoniak, filtriert das ausgeschiedene Produkt und wascht mit Wasser. Umkristallisiert man aus heißem Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle.

1. 緒 言

2-Alkylbenzimidazol[1] の生成反応としては脂肪酸[2], 酸無水物[3], エステル[4], 酸アミド[5] などと o-Phenylendiamin との反応, ニトリルと o-Phenylendiamin-monohydrochlorid との反応[6], Iminoäther と o-Phenylendiamin との反応[7], o-Nitroanilid の還元[8] による方法などがある。

2-Alkylbenzimidazol は結晶性が良く, 融点も適当な範囲にある物が多いので, 脂肪酸の確認用誘導体として提案されている[9),10)]。

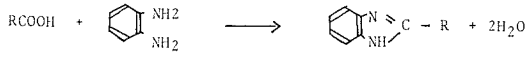
脂肪酸と o-Phenylendiamin との反応による 2-Alkylbenzimidazol の合成について, Phillips[2)]

* 合成化学工学科 高分子化学講座

は脂肪酸，o-Phenylendiamin，4 N 塩酸とを加熱，Seka[9] は脂肪酸と o-Phenylendiamin との混合物を 140～150° に 8 時間加熱，Ralston[10] は脂肪酸と o-Phenylendiamin との混合物をその沸点で 30 分間反応させている。

これらの方法は高級脂肪酸については，それぞれ欠点がある。Phillips 法では高級脂肪酸が塩酸に難溶な為に不均一系の反応になり，反応が困難になる。Seka 法は反応時間が長く，Ralston 法は高沸点の高級脂肪酸と o-Phenylendiamin との混合物をその沸点で反応させており，反応時間は短いが，温度が高過ぎる為に生成物の着色が強く，精製に困難を感ずる。また生成した 2-Alkylbenzimidazol 中には未反応の脂肪酸が混入しているので，除去しなければならないが，アルカリ水溶液と加温して脂肪酸を除去する方法は強い乳化を起こして目的物と洗液との分離が困難になることがある。Seka[9] によると Caprinsäure と Laurinsäure とについては，反応生成物のベンゼン溶液を無水炭酸カリウムで処理した後に減圧蒸留，Palmitinsäure と Stearinsäure については，反応生成物のエタノール溶液にバリタ水を加えて脂肪酸バリウムを析出させ，濾過，濾液の冷却で析出した 2-Alkylbenzimidazol を減圧蒸留し，次にエタノールから再結晶している。Ralston[10] は，Caprinsäure 以上の高級脂肪酸については反応生成物の熱エタノール溶液を水酸化カリウム溶液で中和，このアルコール溶液を冷却して 2-Alkylbenzimidazol を結晶させ，エタノールから再結晶している。

著者らは先に芳香族カルボン酸と o-Phenylendiamin とは p-Toluolsulfonsäure を媒体として加熱すると容易に反応して，2-Alkylbenzimidazol 誘導体を高収率で生成することを報告[11] したが，引き続き p-Toluolsulfonsäure を媒体とする高級脂肪酸と o-Phenylendiamin との反応について検討した。その結果 p-Toluolsulfonsäure を媒体として 170～200° で 1 時間反応させることにより，極めて良い収率で容易に 2-Alkylbenzimidazol が得られることを認めた。この方法によると未反応の脂肪酸が非常に少いので，2-Alkylbenzimidazol の精製が容易であり，特に高級脂肪酸からの 2-Alkylbenzimidazol の合成に適当と考える。また立体障害の為に反応性が低い側鎖脂肪酸の Pivalinsäure と Di-n-butylessigsäure からも反応時間の延長により良い収率で 2-t-Butylbenzimidazol と 2-(Di-n-butyl) methylbenzimidazol を得ることができたので報告する。



2. 実験と結果

高級脂肪酸として，Stearinsäure を用いて o-Phenylendiamin との反応条件を検討した。

2.1 2-Heptadecylbenzimidazol

Stearinsäure 1.422 g (5 m Mol)，o-Phenylendiamin 0.54 g (5 m Mol)，p-Toluolsulfonsäure 1 g (5 m Mol) の混合物を試験管にいれ，温度計で撹拌しながら油浴中で加熱した。30～40 分で 190° まで昇温させ，190～195° に 1 時間加熱した。150～160° 付近で水蒸気を放出して溶融，液化した。加熱終了後に反応生成物をアンモニア水中に注加し撹拌，初め油状物が析出するが間もなく固化，粉砕して濾過，水洗，収量 1.76 g，計算量の 99%，エタノールから活性炭を用いて再結晶した物は Fp. 93° で，2-Heptadecylbenzimidazol に一致した。

次にこの反応における反応温度，反応時間，p-Toluolsulfonsäure の量と 2-Heptadecylbenzimidazol の収率との関係を調べた。

2.1.1 反応温度，反応時間と収率： Stearinsäure 1.42 g (5 m Mol)，o-Phenylendiamin 0.54 g (5 m Mol)，p-Toluolsulfonsäure 1.0 g (5 m Mol) を 2.1 と同様にして，所定の温度で反応

Tabelle 1. Ausbeute von 2-n-Heptadecylbenzimidazol

Reaktionsdauer (St) / Reaktions-temperature (°C)	1	2	3
190～200	1.765 g 99%	1.775 g 99.8%	1.770 g 99.5%
180～190	1.770 g 99.5%	1.770 g 99.5%	——
170～180	1.746 g 98%	1.760 g 99%	——

Stearinsäure 1.422 g (5 m Mol), o-Phenylendiamin 0.540 g.

時間を変えて反応させて収率を求めた。その結果を Tabelle 1 に示す。

反応温度を 170～180°, 180～190°, 190～200° の 3 段階に分けて反応させたが, 反応時間が 1 時間と 2 時間とでは, いずれの反応温度でも収率に殆んど差が無く, 収率は 98～99% と殆んど定量的であった。これより 170° 以上では 1 時間で反応が終了することが明らかになった。

比較の為に Stearinsäure と o-Phenylendiamin のみの混合物を 190～195° で 1 時間反応させた物を 2.1 と同様に処理したが, 未反応の Stearinsäure のアンモニウム塩の為に強い乳化が起こり, 2-Heptadecylbenzimidazol の濾別はかなり困難で長時間を要した。水洗, 乾燥後も多少の湿潤感があり, エタノールからの再結晶後も Fp. 75° で, Stearinsäure のアンモニウム塩を含むもののようである。収量 1.50 g, 収率 84%, 収率, 純度ともに p-Toluolsulfonsäure 法の物よりも劣った。

2.1.2 p-Toluolsulfonsäure の量と収率: Stearinsäure 1.42 g, o-Phenylendiamin 0.54 g, 所定量の p-Toluolsulfonsäure の混合物を 190～200° で 1 時間反応させて 2.1 と同様に処理し, 2-Heptadecrylbenzimidazol の収率を求めた。p-Toluolsulfonsäure が o-Phenylendiamin に対して 1.5 mol の場合には, 加熱の初めに内容が固化し, 均一に溶融させるのに時間を要したが, 生成物は淡色であった。0.75 mol の場合には収率が 96% と多少の収率低下が認められ着色が強かった。以上より収率には大差は無いが, 操作が容易で生成物が淡色なことから p-Toluolsulfonsäure の量は o-Phenylendimain と等モルが適当と考える。

2.2 2-n-Alkylbenzimidazol の合成

Stearinsäure, o-Phenylendiamin, p-Toluolsulfonsäure の各等モル 170～200° に 1 時間加熱することにより, 収率 98～99% で

Tabelle 2. Ausbeute von 2-Alkylbenzimidazol

Carbonsäure (10 m Mol)	p-Toluolsulfonsäure	Ausbeute (%)
Capronsäure	2.0 g (10 m Mol)	89
Caprylsäure	2.0 g	98
	0	75
Caprinsäure	2.0 g	95
	0	78
Laurinsäure	2.0 g	98
	0	75
Myristinsäure	2.0 g	99
	0	75
Palmitinsäure	2.0 g	99
	0	74

o-Phneylendiamin 1.08 g (10 m Mol), Reaktionstemperatur 190–200°C, Reaktionsdauer 1 Stunde

2-Heptadecylbenzimidazol を得たので，同じ条件下に Palmitinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure, Caprinsäure, Caprylsäure, Capronsäure について o-Phenylendiamin との反応を試みたが，いずれの酸からも良い収率で 2-Alkylbenzimidazol を得た。なお p-Toluolsulfonsäure を媒体にしなかった場合は Palmitinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure ともに目的物の収率は低下しており，未反応の酸の除去に困難を感じた。結果を Tabelle 2 に示す。

2.3 2-t-Butylbenzimidazol の合成

Pivalinsäure 0.51 g (5 m Mol), o-Phenylendiamin 0.54 g (5 m Mol), p-Toluolsulfonsäure 1 g (5 m Mol) を 190～200° で反応時間を 1～5 時間と変えて反応させ，反応生成物を熱時に希アンモニア水中に注加，析出物を粉砕，濾過，水洗して収率を求めた。エタノールから再結晶，Fp. 290° 以上。

元素分析					
実 験 値	C	75.67	H	7.86	N 15.84
$C_{11}H_{14}N_2$ としての計算値	C	75.82	H	8.10	N 16.08

反応時間が長くなるとともに収率が上昇し，1時間では 63% であったが 5 時間では 83.5% を示した。なお p-Toluolsulfonsäure を媒体としなかった場合には反応時間が 1 時間では 26%，4 時間では 48% とかなり収率は低かった。

2.4 2-(Di-n-butyl) methylbenzimidazol

Di-n-butylessigsäure 0.86 g (5 m Mol), o-Phenylendiamin 0.54 g (5 m Mol), p-Toluolsulfonsäure 1 g (5 m Mol) の混合物を 190～200° で，反応時間を変えて反応させた。反応生成物を熱時に希アンモニア水中に注加，析出物を粉砕，濾過，水洗，収率を求めた。Fp. 200°，エタノールから再結晶した物は Fp. 203°。

元素分析					
実 験 値	C	78.64	H	10.14	N 11.26
$C_{11}H_{14}N_2$ としての計算値	C	78.63	H	9.90	N 11.46

Tabelle 3. Reaktionsbedigungen und Ausbeute von 2-t-Butylbenzimidazol

p-Toluolsulfonsäure (g)	Reaktionsdauer (Stunde)	Ausbeute (%)
2 (10 mMol)	1	63
0	1	26
2	2	76
2	4	79
0	4	48
2	5	84

Pivalinsäure 1.02 g (10 m Mol), o-Phenylendiamin 1.08 g (10 m Mol) Reaktionstemperatur 190–200°C.

Tabelle 4. Reaktionsbedingungen und Ausbeute von 2-(Di-n-butyl) methylbenzimidazol

p-Toluolsulfonsäure (g)	Reaktionsdauer (Stunde)	Ausbeute (%)
1	1	38
1	2	67
1	3	80
0	3	43
1	4	85
0	4	50
1	5	90

Di-n-butylessigsäure 0.86 g (5 mMol), o-Phenylendiamin 0.54 g (5 m Mol), Reaktionstemperatur 190–200°C.

反応時間が1時間では収率約38%であったが，5時間では約90%の高収率を示した。p-Toluolsulfonsäure を媒体としない場合には反応時間が3時間で約42%，4時間で50%であった。

3. まとめ

p-Toluolsulfonsäure を媒体とする高級脂肪酸と o-Phenylendiamin との縮合による2-Alkylbenzimidazol の合成について研究した。

脂肪酸，o-Phenylendiamin，p-Toluolsulfonsäure の各等モルを170～200°に1時間加熱することにより，2-Alkylbenzimidazol が殆んど定量的収率で得られ，未反応脂肪酸が殆んど無い為に精製が容易であった。また反応性が低い α-位に側鎖を有する脂肪酸，Pivalinsäure と Di-n-butylessigsäure からも5時間の反応により良い収率で2-t-Butylbenzimidazol と 2-(Di-n-butyl) methylbenzimidazol を得た。

文献

1) Elderfield, R. C.: Heterocyclic Compounds (1957) Vol. 5, p. 267, John Wiley & Sons, Inc.
Weissberger, A.: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Part 1 (1953), p. 247, Interscience Publishers.
Bonnett, R.: Chem. Rev., **63** (1963) p. 573. Preston, P. N.: Chem. Rev. **74** (1974) p. 279.
2) Ladenburg, A.: Ber deutsch. Chem. Gesel., **8** (1875), s. 677. Wundt, E.: Ber. deutsch. Chem. Gesel. **11** (1878), s. 826. Phillips, M. A.: J. Chem. Soc., (1931), p. 1143.
3) Wagner, E. C.: J. Org. Chem., **5** (1940), p. 133.
4) Jacini, G.: Gazz. Chim. Ital., **72** (1942), p. 42. Chem. Abst. **37** p. 649.
5) Niementowski, S.: Ber. deutsch. Chem. Gesel. **30** (1897) s. 3062.
6) Wagner, E. C.: J. Org. Chem. **5** (1940), p. 133. Hölljes, E. L. and Wagner, E. C., *ibid.* **9** (1944), p. 31.
7) King, F. E. and Acheson, R. M.: J. Chem. Soc. (1949), p. 1396.
8) Hübner, H. M.: Ann. d. Chem. **208** (1881), s. 278, 339, 328.
9) Seka, R. and Müller, R. H.: Monatsh. Chem. **57** (1931), s. 97.
10) Pool, W. O., Harwood, H. J. and Ralston, A. W.: J. Am. Chem. Soc., **59** (1937), p. 178.
11) 高田善之，田尾昌照，横田和明：工学部研究報告，印刷中.