〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (7) 600 ~ 608 (1966)

UDC 547.785.5.07

99. 板谷元一, 高井義治, 貝谷トヨ: Benzimidazole 誘導体の合成研究 (第4報^{*1})
2-[*p*-(置換-sulfamoyl)phenyl]benzimidazole 類について

Motoiti Itaya, Yoshiharu Takai, and Toyo Kaiya: Synthetic Studies in
Benzimidazole Series. IV. Synthesis of 2-[*p*-(Substituted-
sulfamoyl)phenyl]benzimidazoles.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University^{*2})

Two routes, A and B, shown in Chart 1 were experimentally examined for the syntheses of title compounds, 2-[*p*-(substitutedsulfamoyl)phenyl]benzimidazoles (XIX and XX). Method A was found to be unsuitable but method B was available for the synthesis of majority of these compounds. Use of ethylene glycol as a solvent was found to be suitable in this case. Compounds which could not be synthesized by method B or which were obtained only in a low yield were prepared by route C shown in Chart 2. By the use of these three methods, 28 kinds of derivatives listed in Table III, which are all new compounds, were synthesized. Ultraviolet Spectra (Fig. 2) of five (XIX-1, -2, -15, XX-1, -7) of these compounds indicated that their absorption maxima had shifted to a longer wave-length region and had become broad, as in the case of 2-phenylbenzimidazole⁹⁾ and 2-styrylbenzimidazole.

(Received September 1, 1965)

前報⁹⁾において 5 (6) 位にスルホンアミド基を有する I および II に相当する化合物 27 種を合成, 報告した。いずれも *o*-ニトロアセトアニリド型化合物の還元閉環によって合成したが, 著者がはじめて用いた Sodium dithionite²⁾ によりきわめてよい結果が得られた。今回は 2-位にベンゼンスルホンアミド基をもつ III 型の化合物について報告する。

I : R=alkyl or aryl, R'=H

II : R=R'=alkyl or aryl

III

IV

この系列ではスルホンアミド基が 2-位に直結している IV 型の類似体が数種合成⁹⁾されているのみで, ベンゼン核をはさんで結合している III 型化合物は文献に見当たらない。

そこで題記化合物 (III 型) を得る目的で Chart 1 に示す A, B の 2 方法を検討した。

まず A 法から実験した。 *p*-カルボキシベンゼンスルホン酸から後述の方法により, *o*-フェニレンジアミン (V) を縮合させて 2-(*p*-sulfophenyl)benzimidazole (VI) を得た。これをナトリウム塩とし, 酸塩化物の 2-(*p*-chlorosulfonylphenyl)benzimidazole (VII) に導くため五塩化リンと処理し, VII を精製することなくアミド化を試みたが目的物は得られず VI を回収した。

つぎに B 法を実験した。塩化-*p*-トルエンスルホン (VIII) から出発して *p*-(置換-sulfamoyl)benzoic acid 類 (X, XI) を得る法として, 不安定な塩化スルホン基をさきにアミド化して酸化しようとしたが, 窒素に結合して

*1 第3報: 本誌, 82, 634 (1962).

*2 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

1) 板谷: 本誌, 82, 469 (1962).

2) 板谷: 本誌, 82, 1 (1962).

3) W. Knobloch, *et al.*: Arch. Pharm., 291, 180 (1958) (C. A., 53, 3195).

Chart 1.

いるアルキル基が酸化, 脱離して *p*-トルエンスルホンアミドになり, ついでメチル基が酸化を受けることがわかった. この際アルキル基は対応するカルボン酸になる. そこでつぎに VIII のまま酸化して *p*-カルボキシ塩化ベンゼンスルホン (K) とし, アミンを作用させたとところ所期の X, XI を得ることができた. これを後述の方法により V と縮合させて目的物 XIX, XX を得た. ここに用いた第1アミン (RNH_2) は $\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , *iso*- C_3H_7 , C_4H_9 , *iso*- C_4H_9 , *tert*- C_4H_9 , C_5H_{11} , C_6H_{13} , C_7H_{15} , $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2$, $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$, $\text{C}_{18}\text{H}_{37}$, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}$ であり, 第2アミン (R_2NH) は $\text{R}=\text{CH}_3$, C_2H_5 , C_3H_7 , *iso*- C_3H_7 , C_4H_9 , *iso*- C_4H_9 , C_6H_5 , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, morpholine, piperidine である. 第1アミンのうち $\text{R}=\text{tert}-\text{C}_4\text{H}_9$ は収率きわめて悪く (3~5%), 製法とはなりがたく, また第1アミンの $\text{R}=\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ と第2アミンの $\text{R}=\text{iso}-\text{C}_3\text{H}_7$, C_6H_5 , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ は反応しなかった. 以上の方法によって得た一般式 X, XI で示される諸物質の性質, 収率および元素分析値を Table I に掲げる.

この B 法の最終行程である X あるいは XI と V との縮合においては, 一般に用いられる 4*N* 塩酸による Phillips 法⁴⁾ では X, XI とともに塩酸に不溶で, まったく反応しないことを認めた. そこで不活性溶媒としてキシレンを用いたが, これも原料回収にとどまった. つぎに高沸点でかつ溶解力の大きいエチレングリコールを用いたところ, きわめて良い結果を得た. (A 法の VI を得るにもこの方法で行なう). しかし以上のうち $\text{R}=\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$, (XI-3); $\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$, (XI-4); および $\text{N}(\text{iso}-\text{C}_4\text{H}_9)_2$, (XI-5) はその縮合生成物が黒褐色の樹脂状物となり数回精製を試みたが, 結晶性物質として単離することはできなかった. また morpholino 体 (XI-6) は低収率で, 5回実施したが平均収率は約 17% であった. そこでこれら 4 種のものと, さきに反応しなかったアミン類については Chart 2 に示すように King 等⁵⁾ によるイミノエーテル体と V とを縮合させる方法 (C 法) を適用した.

まず *p*-塩化シアノベンゼンスルホン (XIV) の製法は Remsen,⁶⁾ 石福,⁷⁾ Rodinov⁸⁾ 等により報告されている. 著者等はこれを改良し五塩化リンのみを使用, 反応温度を徐々に上昇せしめることにより 91% の好収率で XIV を得た. この場合 200° を越えると二酸化イオウが発生して, 収率は低下する.

4) M. A. Phillips: J. Chem. Soc., 1928, 2393.

5) F. E. King, R. M. Achson: *Ibid.*, 1949, 1396.

6) Remsen, Hartman, Muckenfuss: J. Am. Chem., 18, 158 (1896).

7) 石福, 桜井, 岡本, 佐藤: 本誌, 69, 417 (1949).

8) V. M. Rodinov, E. V. Yavorskaya: J. Gen. Chem. U. S. S. R., 18, 110 (1948) (C. A., 42, 4976).

TABLE I. (*p*-Substituted-sulfamoyl) benzoic Acid (X, XI)

No.	R	Appearance	m. p. (°C)	Solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
<div style="text-align: center;"> $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NHR (X)}$ </div>												
X-1	H	white leaflets	280 (decomp.)	hyd. MeOH	84.5	$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_4\text{NS}$	41.78	3.51	6.96	41.93	3.58	7.23
X-2	CH_3	white needles	246~247	EtOH	50.0	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_4\text{NS}$	44.66	4.22	6.51	45.12	4.27	6.45
X-3	C_2H_5	white needles	220~221	EtOH	64.5	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4\text{NS}$	47.15	4.84	6.11	47.28	4.78	6.25
X-4	C_3H_7	white needles	211~212	hyd. EtOH	51.5	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS}$	49.37	5.39	5.76	49.41	5.51	5.60
X-5	iso- C_3H_7	white prisms	219~220	EtOH	50.5	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS}$	49.37	5.39	5.76	49.57	5.58	6.04
X-6	C_4H_9	white leaflets	216~217	MeOH	78.4	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$	51.34	5.88	5.44	51.52	6.06	5.72
X-7	iso- C_4H_9	white needles	237~238	MeOH	75.0	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$	51.34	5.88	5.44	51.60	5.83	5.56
X-8	C_5H_{11}	white leaflets	208~209	hyd. MeOH	34.0	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$	53.13	6.32	5.16	53.24	6.41	5.34
X-9	C_6H_{13}	white needles	207~208	MeOH	81.2	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS}$	54.71	6.71	4.91	54.50	6.71	5.08
X-10	C_7H_{15}	white leaflets	210~211	hyd. MeOH	92.6	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$	56.17	7.07	4.68	55.98	6.99	4.93
<div style="text-align: center;"> $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{R (XI)}$ </div>												
X-11	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHCH}_2$	white leaflets	168.5~169.5	MeOH	60.0	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NS}$	57.48	7.40	4.47	57.75	7.66	4.73
X-12	$\text{C}_{12}\text{H}_{25}$	white leaflets	201~202	MeOH	94.0	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS}$	61.76	8.46	3.79	61.84	8.47	3.75
X-13	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}$	white leaflets	264	MeOH	60.8	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$	55.10	6.05	4.95	55.39	5.97	5.04
X-14	C_6H_5	white leaflets	255	MeOH	37.1	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{NS}$	56.32	4.00	5.07	56.47	4.07	4.87
X-15	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	white leaflets	243~244	MeOH	80.3	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{NS}$	57.72	4.50	4.81	57.87	4.57	4.53
XI-1	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	white leaflets	252.5	MeOH	68.4	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_4\text{NS}$	47.16	4.84	6.11	46.88	4.69	5.87
XI-2	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	white leaflets	194~195	hyd. MeOH	34.3	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$	51.36	5.88	5.45	51.52	6.01	5.43
XI-3	$\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$	white leaflets	196.5	MeOH	55.7	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{NS}$	54.73	6.71	4.91	54.70	6.66	4.74
XI-4	$\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$	white leaflets	163	hyd. MeOH	55.0	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NS}$	57.49	7.40	4.47	57.35	7.29	4.21
XI-5	$\text{N}(\text{iso-C}_4\text{H}_9)_2$	white leaflets	198~200	hyd. MeOH	51.4	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NS}$	57.49	7.40	4.47	57.71	7.52	4.66
XI-6	morpholino	white needles	282~283	dioxane	80.0	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{NS}$	48.71	4.83	5.16	48.47	4.83	5.44
XI-7	piperidino	white leaflets	263~264	MeOH	70.5	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$	53.44	5.61	5.20	53.29	5.57	4.99

All melting points are uncorrected. All these compounds, except X-1, X-2 and XI-1, are new.

TABLE II. *p*-(Substituted-sulfamoyl)benzonitrile (XV, XVI)

No.	R.	Appearance	m.p. (°C)	Solvent	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
<div> NC-C₆H₄-SO₂NHR (XV) </div>												
XV-1	<i>tert</i> .-C ₄ H ₉	white leaflets	132~134	hyd. MeOH	50.0	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	55.44	5.95	11.76	55.54	6.09	11.86
XV-2	C ₁₈ H ₃₇	white leaflets	117~118	MeOH	58.1	C ₂₃ H ₃₂ O ₂ N ₂ S	69.07	9.74	6.45	68.82	9.61	6.24
<div> NC-C₆H₄-SO₂R (XVI) </div>												
XVI-1	N(C ₃ H ₇) ₂	white needles	51	70% MeOH	35.0	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	58.62	6.81	10.52	58.73	6.84	10.54
XVI-2	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	white needles	106~107	hyd. MeOH	21.2	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	58.62	6.81	10.52	58.71	6.92	10.31
XVI-3	N(C ₄ H ₉) ₂	white needles	51~52	70% MeOH	57.5	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₂ S	61.18	7.53	9.52	60.94	7.36	9.78
XVI-4	N(iso-C ₄ H ₉)	white grains	94~94	60% MeOH	38.4	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₂ S	61.18	7.53	9.52	61.20	7.67	9.71
XVI-5	N(CH ₂ (CH ₂) ₄ CH) ₂	white prisms	197~198	EtOH	58.3	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ N ₂ S	65.86	7.56	8.08	66.12	7.73	7.95
XVI-6	morpholino	white leaflets	157~158	MeOH	60.0	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₂ S	52.36	4.80	11.11	52.52	4.82	11.18
XVI-7	N(C ₆ H ₅) ₂	white needles	195~196	MeOH	40.4	C ₁₉ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	68.24	4.22	8.38	68.45	4.32	8.25
XVI-8	N(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂	white needles	149~150	80% acetone	38.0	C ₂₁ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	69.59	5.00	7.73	69.78	5.13	7.95

All melting points are uncorrected. All compounds are new.

TABLE III. 2-[*p*-(substituted-sulfamoyl)phenyl]benzimidazole (XIX, XX)

No.	Method	R	Appearance	m.p. (°C)	Solvent	Yield (%)	HCl Salt m.p. (°C)	Picrate m.p. (°C)
<div> 2-[<i>p</i>-(substituted-sulfamoyl)phenyl]benzimidazole (XIX) </div>								
1	B	H	white needles	321 (decomp.)	MeOH	21.4	333 (decomp.)	238~240
2	B	CH ₃	white leaflets	294~295	EtOH	29.8	300~302 (decomp.)	192~193

3	B	C_2H_5	white leaflets	250~251	EtOH	25.4	298~300 (decomp.)	217~219
4	B	C_3H_7	white plates	257~258	60% EtOH	35.7	262~264 (sublim.)	200~202
5	B	iso- C_3H_7	white leaflets	270	MeOH	50.1	302~304 (decomp.)	202~204
6	B	C_4H_9	white needles	258~259	80% EtOH	55.6	262~264 (decomp.)	221~223
7	B	iso- C_4H_9	white needles	277~278	MeOH	91.2	280~282 (decomp.)	229~231
8	C	tert- C_4H_9	white needles	268~269	AcOEt	67.2	326~328 (decomp.)	235~237 (decomp.)
9	B	C_5H_{11}	white needles	225~227	hyd. MeOH	30.9	261~263 (decomp.)	208~210
10	B	C_6H_{13}	white needles	222~223	hyd. MeOH	64.0	273~275 (decomp.)	205~207
11	B	C_7H_{15}	white needles	220~221	hyd. MeOH	60.7	269~271 (decomp.)	209~211
12	B	$CH_3(CH_2)_3CHCH_2$ C_2H_5	white needles	181~182	$CHCl_3$	12.2	265~267 (decomp.)	196~197
13	B	$C_{12}H_{25}$	white leaflets	210~212	EtOH	77.4	272~274 (decomp.)	150~152
14	C	$C_{18}H_{37}$	white leaflets	213~214	AcOEt	18.6	263~265 (decomp.)	133~136
15	B	C_6H_5	white needles	277~278	hyd. MeOH	93.2	182~184 (decomp.)	264~265 (decomp.)
16	B	$CH_2(CH_2)_4CH$	white needles	279~280	MeOH	29.5	273~275 (decomp.)	223~225
17	B	$C_6H_5CH_2$	white needles	255~256	hyd. MeOH	83.0	295~297 (decomp.)	219~221

1	B	$N(CH_3)_2$	white needles	218~219	hyd. EtOH	25.8	298~300 (decomp.)	235~237
2	B	$N(C_2H_5)_2$	white grains	206~207	MeOH	92.1	286~287 (decomp.)	225~227
3	C	$N(C_3H_7)_2$	white prisms	94~95	hyd. MeOH	78.1	283~285 (decomp.)	223~225
4	C	$N(iso-C_3H_7)_2$	white grains	119~120	hyd. MeOH	73.3	239~241	230~232
5	C	$N(C_4H_9)_2$	white needles	157~158	hyd. MeOH	70.4	243~245	164~166
6	C	$N(iso-C_4H_9)_2$	white needles	171~172	hyd. MeOH	92.6	265~267	236~238
7	C	$N(C_6H_5)_2$	white needles	229~230	MeOH	54.5	323~325 (decomp.)	263~265
8	C	$N(CH_2(CH_2)_4CH)_2$	white prisms	266~267	MeOH	60.6	303~305 (decomp.)	281~283 (decomp.)
9	C	$N(C_6H_5CH_2)_2$	white needles	193~194	70% MeOH	28.0	276~278 (decomp.)	223~225
10	C	morpholino	white grains	334	MeOH	75.8	284~285 (decomp.)	264~266 (decomp.)
11	B	piperidino	white needles	215~216	benzene	91.3	116~118	110~112

All melting points are uncorrected. All compounds are new.

かくして得た XIV に, さきに述べた 10 種のアミン類をピリジン溶媒法にて作用させ *p*-(置換-sulfamoyl) benzonitrile 類 (XV, XVI) を合成した. これらの性質, 収率および元素分析値を Table II に示す.

この XV, XVI をイミノエーテル体 (XXII, XVIII) となし, V と縮合させることにより B 法で得られなかったすべての化合物はきわめて良い収率で合成できた. なおイミノエーテル体は未精製のまま反応を進めた. B 法と C 法のいずれが有利かは, この 10 例で見ると, 最後の縮合反応においては C 法が低温で行なうため, 樹脂化

TABLE IV.

No.	R	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N

(XIX)

1	H	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃ S	57.13	4.06	15.37	57.26	4.21	15.45
2	CH ₃	C ₁₄ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	58.52	4.56	14.63	58.71	4.82	15.01
3	C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	59.78	5.02	13.94	59.66	5.01	14.08
4	C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.93	5.43	13.32	61.11	5.33	13.19
5	iso-C ₃ H ₇	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	60.93	5.43	13.32	61.14	5.47	13.58
6	C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	61.99	5.81	12.76	62.19	5.97	13.02
7	iso-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	61.99	5.81	12.76	61.91	5.96	13.04
8	tert-C ₄ H ₉	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	61.99	5.81	12.76	62.20	6.01	12.86
9	C ₅ H ₁₁	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	62.96	6.16	12.24	63.05	6.34	12.27
10	C ₆ H ₁₃	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N ₃ S	63.85	6.48	11.76	63.64	6.61	12.10
11	C ₇ H ₁₅	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N ₃ S	64.67	6.78	11.31	64.81	6.59	11.53
12	CH ₃ (CH ₂) ₃ CH ₂	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N ₃ S	65.43	7.06	10.90	65.71	7.16	11.17
13	C ₁₂ H ₂₅	C ₂₅ H ₃₅ O ₂ N ₃ S	68.00	7.99	9.52	68.29	8.01	9.28
14	C ₁₈ H ₃₇	C ₃₁ H ₄₇ O ₂ N ₃ S	70.81	9.01	7.99	71.03	9.12	8.26
15	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	65.32	4.33	12.03	65.11	4.52	12.22
16	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH	C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₃ S	64.21	5.96	11.83	63.97	6.02	12.05
17	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂₀ H ₁₇ O ₂ N ₃ S	66.11	4.72	11.57	65.92	4.84	11.41

1	N(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	59.79	5.02	13.95	60.15	5.16	14.17
2	N(C ₂ H ₅) ₂	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	61.99	5.82	12.76	62.03	6.04	13.01
3	N(C ₃ H ₇) ₂	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N ₃ S	63.84	6.48	11.76	63.54	6.63	11.47
4	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N ₃ S	63.84	6.48	11.76	63.62	6.24	12.01
5	N(C ₄ H ₉) ₂	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N ₃ S	65.43	7.06	10.90	65.20	7.22	10.88
6	N(iso-C ₄ H ₉) ₂	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N ₃ S	65.43	7.06	10.90	65.44	6.98	10.90
7	N(C ₆ H ₅) ₂	C ₂₅ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	70.57	4.50	9.88	70.84	4.71	10.21
8	N(CH ₂ (CH ₂) ₄ CH) ₂	C ₂₅ H ₃₁ O ₂ N ₃ S	68.63	7.14	9.60	68.82	7.19	9.75
9	N(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂	C ₂₇ H ₂₃ O ₂ N ₃ S	71.50	5.11	9.26	71.54	5.25	9.25
10	morpholino	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	59.46	4.99	12.24	59.65	5.12	11.99
11	piperidino	C ₁₈ H ₁₉ O ₂ N ₃ S	63.32	5.61	12.31	63.52	5.76	12.59

が少なく生成物の精製処理の容易, および反応時間の短縮の点で有利と思われる。

以上 C 法を採り入れることにより, 目的とする化合物 XIX, XX をすべて合成することができた。これらの性質, 収率を Table III に, その元素分析値を Table IV に示す。

なお上記化合物のうち, 5 種類の UV スペクトルについて検討した。ベンズイミダゾールが特有の吸収帯を示すことはよく知られているが, 著者等の測定によれば UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 272 (3.85), 279 (3.92) で, 2-propylbenzimidazole では UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 274 (3.85), 281 (3.90) を示す (Fig. 1) とともに鋭い peak を示している。しかし 2 位に π 電子系の基を直結した UV 例は Dewar 等⁹⁾による 2-phenylbenzimidazole が報告されている他あまり見られない。これによると 2-phenyl 体は UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 245 (4.2), 302 (4.4) で, その

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra (in abs. EtOH)

— benzimidazole
 ---- 2-propylbenzimidazole
 x-x 2-styrylbenzimidazole

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra (in abs. EtOH)

— XIX-1
 ---- XIX-2
 XIX-15
 x-x XX-1
 -.-.- XX-7

9) N. J. S. Dewar, *et al.*: J. Chem. Soc., 1958, 3076.

吸収極大は前述の二例よりも長波長に shift しかつ broad になっている。これは共役効果によるものと思われるが、この点をさらに確かめるために既知物質 2-styrylbenzimidazole^{*3} について測定した。Fig. 1 に示すように UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 259 (4.14), 319.5 (4.34) でその吸収極大は 2-phenyl 体よりもさらに長波長に shift しているのはスチリル基によると思われるが、broad になっていることは 2-phenyl 体とよく類似している。そこで合成物5種の UV スペクトルは Fig. 2 に示すように、その吸収極大は UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): (XIX-1), 314 (4.21); (XIX-2), 311 (4.45); (XIX-15), 318.5 (4.48); (XX-1), 315 (4.49); (XX-7), 322 (4.58) で 2-phenyl 体よりも長波長へ shift しているのは 4' 位のスルホンアミド基によるもので、broad の点も 2-phenyl 体および 2-styryl 体と類似している。このようにベンズイミダゾールの2位に π 電子系の基を直結した場合は吸収極大が長波長へ shift し、同時にかなり broad になることがわかった。また Table III の化合物の抗菌力試験およびその他の薬理作用は別に報告の予定である。

実験の部^{*4}

***p*-(Substituted-sulfamoyl)benzoic acid 類 (X, XI) の一般合成法** 10% NaOH 30 ml. をビーカーにとり、5~7° に保ち、これにアミン類 0.02 mole を加える。(C₅ 以上のアミン類の場合には 5~10 ml. のアセトンを添加するとよい)。ついでかきまぜながら当モルの *p*-カルボキシ塩化ベンゼンスルホン¹⁰⁾ (m.p. 237°(decomp.)) を徐々に加える。加え終わったのちにさらに 1 hr. かきまぜてから dil. HCl で酸性、白色結晶析出、濾取、水洗、風乾後 Table I に記載の溶媒で再結晶。

***p*-Cyanobenzenesulfonylchloride (XIV) の合成** CaCl₂ 管付ジムロートを付した 500 ml. のナス型フラスコに *p*-スルホンアミド安息香酸 (XII) 135 g. と PCl₅ 280 g. をとりよく混和する。つぎの各温度に 1 hr. ずつ保ちながら 60°, -110°, -150°, -200° の順に上げ、200° では 7~8 hr. 加熱還流する。^{*5} 続いて副生する POCl₃ を十分留去 (この場合なるべく 170° 以下で留去するのが望ましい)、残留物をベンゼンで処理して不溶物を濾去、ベンゼン留去、残留粗結晶をリグロインより再結晶, m.p. 112~113°, 本反応を 5 回実施, 平均収率 88.5%。

***p*-(Substituted-sulfamoyl)benzonitrile 類 (XV, XVI) の一般合成法** 固形 NaOH で十分脱水したピリジン 20 ml. にアミン類 0.05 mole を溶解、これに室温で当モルの前記 XIV を少量ずつ加える (反応熱で温度上昇をみるときは水冷)、1 夜放置後冷水約 150 ml. 中に注加、析出物を濾取、水洗、風乾後 Table II に記載の溶媒で再結晶。

N-Substituted- α -ethoxy- α -imino-*p*-toluenesulfonamide hydrochloride 類 (XVII, XVIII) の一般合成法 前記 XV あるいは XVI を約 10 倍量の CHCl₃ に溶解、これに計算量の EtOH を加える。-5° にて十分乾燥した HCl ガスを導入 (CaCl₂ 管を付して十分防湿する)。飽和後 20~25° で 1 夜放置、ついで 30° 以下で減圧下に CHCl₃ を留去、残留物は白色結晶性物質、これを器外に取り出さずつぎの反応に移す。(あらかじめ三口フラスコを用いておく)。この粗結晶の m.p. は XVII, R=*tert*-C₄H₉, 137~140°; C₁₈H₃₇ 軟塊状で測定せず。XVIII, R=C₆H₇, 105~107°; iso-C₆H₇, 108~110°; C₄H₉, 100~102°; iso-C₄H₉, 125~127°; CH₂(CH₂)₄CH, 243~247°; morpholino, 105°; C₆H₅, 204°; C₆H₅CH₂, 133~135°。

2-[*p*-(Substituted-sulfamoyl)phenyl]benzimidazole 類 (XIX, XX) の一般合成法 B 法; 適当量のナス型フラスコに V と X あるいは XI を当モルずつエチレングリコールに溶解、空気冷却器を付して砂浴上で約 8~10 hr. 加熱、沸騰、溶液は暗赤色を呈してくる。冷後反応液を約 10 倍量の冷水中に注加、NH₄OH アルカリ性となし析出物を濾取、風乾、粗製品は黄褐色、Table III に記載の溶媒で再結晶、C 法; かきまぜ器および CaCl₂ 管付ジムロートを付した三口フラスコに XVII あるいは XVIII 0.1 mole を CHCl₃ 70 ml. に溶解、当モルの V を加える。かきまぜるとただちに白濁、水浴上で約 5 hr. かきまぜながら加温、溶液はしだいに淡褐色となる。冷後析出物を濾去、濾液の CHCl₃ を留去、残留黄褐色結晶性物質を Table III に記載の溶媒で再結晶、なお morpholino 体 (XX-10) は MeOH に対して、塩酸塩は可溶、遊離体は難溶 (0.5 g. の溶解に約 300 ml. を要す) のため、塩酸塩で再結晶後 NH₄OH で遊離体とし、ついで多量の MeOH で 1 回再結晶をした。また Fig. 2 に示した 5 種類の詳細な UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) をつぎに掲げる。

2-(*p*-sulfamoylphenyl)benzimidazole (XIX-1); 222 (4.02), 314 (4.21). 2-[*p*-(methylsulfamoyl)phenyl]benzimidazole (XIX-2); 247.5 (4.08), 311 (4.45), 314 (4.45).

2-[*p*-(phenylsulfamoyl)phenyl]benzimidazole (XIX-15); 221.5 (4.44), 247 (4.05), 254 (4.01), 318.5 (4.48).

2-[*p*-(dimethylsulfamoyl)phenyl]benzimidazole (XX-1); 223 (4.21), 225 (4.23), 247 (4.05), 255 (4.05), 315 (4.49).

2-[*p*-(diphenylsulfamoyl)phenyl]benzimidazole (XX-7); 316 (4.57), 322 (4.58).

^{*3} UV 値は文献未記載。

^{*4} 融点はすべて未補正。

^{*5} 中間体 XIII は m.p. 82° で文献⁶⁾ と一致したが、取り出すことなく反応を進めた。

10) Bungenberg DE Jong: Versl. Akad. Amsterdam, **32**, 15 (Chem. Zentr., **1923**, III, 302).

本研究に当たり、御指導と御便宜を戴いた本学薬学部教授 安江博士に深謝します。また元素分析を御願した本学の植田泰誠、栗田美恵子の諸氏、京都大学有機微量分析施設の方々に感謝します。

名古屋市立大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
〔YAKUGAKU ZASSHI〕
86 (7) 608 ~ 613 (1966)

UDC 547.836.3.07

100. 永田正典 : Azabenzoc[*c*]quinolizine 類の合成研究 (第4報^{*1}) 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyridazo[2,3-*a*]quinoline 類の合成

Masanori Nagata : Synthesis in Azabenzoc[*c*]quinolizine Group. IV.
Synthesis of 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyridazo-
[2,3-*a*]quinoline Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*2})

Reaction of quinaldylolithium with bromoacetaldehyde acetal gave 2-quinolinepropionaldehyde acetal (VII) whose reduction over platinum oxide catalyst at a high pressure at room temperature yielded 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-propionaldehyde acetal (VIII). 1-Nitroso-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2-propionaldehyde acetal (IX), obtained by nitrosation of VIII in acetic acid at 0°, was reduced by lithiumaluminum hydride to 1-amino compound (X), which was heated with oxalic acid in alcoholic solution, followed by cyclization to 4,4a,5,6-tetrahydro-3*H*-pyridazo[2,3-*a*]quinoline (XI). Acetic acid solution of XI absorbed one mole of hydrogen over platinum oxide catalyst to give 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyridazo[2,3-*a*]quinoline (V).

(Received September 1, 1965)

前報^{*1}にひきつづき 1-azabenzoc[*c*]quinolizine 類の合成に着手した。すなわち 1*H*-pyridazo[2,3-*a*]quinoline 誘導体については文献ではまったく見られず、ただ関連化合物として、菅沢、河野¹⁾等によって合成された 1,2,3,4,5,6-hexahydro-1*H*-pyridazo[3,2-*a*]isoquinoline, また最近 Carbateas, Surrey²⁾ 等が 1,2-diazabicyclo[2.2.2]-octane を合成し、興味ある薬理作用が見られることが報告されているのみで、これら両化合物はいずれも脂肪族の hydrazine 誘導体と考えると著者の目的とする題記化合物は芳香族の hydrazine 誘導体と考えることができ、したがって合成方法は上記両化合物の合成法をそのまま応用することはできない。そこで著者はまず最初に Chart 1 に示すように quinaldylolithium を原料として ethylene oxide と処理して合成する方法を企て実験を試みたが目的物は得られず 1,2,3,3a,4,5-hexahydropyrrolo[1,2-*a*]quinoline を得た。すなわち, quinaldylolithium と ethylene oxide で対応する 2-quinolinepropanol (I) を約 34% の収率で得た。ついでこれを酸化白金の存在下高圧接触還元してほとんど定量的に対応する tetrahydro 体 (II) b.p.₁₋₂ 172~174° 無色粘稠なる油状物を得た。ついで II のニトロソ化は Hettche³⁾ 法にならって塩酸水溶液中亜硝酸ソーダを加えてニトロソ化し、ついで酢酸と亜鉛を用いて還元して hydrazine 体 (IV) を比較的好収量で得た。本品の picrate は m.p. 152° 黄色柱状晶で分析値は IV の monopicrate に合致し、また Fehling 試薬をただちに還元することから確認した。ついで IV を chloroform 溶媒中五塩化リンでクロル化し、ついでアルカリ処理して題記物質を得ようと試みた。すなわち IV を chloroform に溶解し少量ずつ五塩化リンを加えて後 40~45° で 2 時間反応後実験の部記載のようにただちに炭酸カリ水溶液で Beilstein 反応陰性になるまで反応し淡黄色油状物質を得た。このものの picrate は m.p. 146° (decomp.) を示し、元素分析値は窒素 1 個少ない V の picrate に合致し、また IR スペクトルで 3200~3400 cm⁻¹

*1 第3報 : 本誌, 83, 682 (1963).

*2 3190, Gofuku, Toyama.

1) S. Sugawara, K. Kohao : Pharm. Bull. (Tokyo), 4, 477 (1956).

2) P. M. Carbateas, A. R. Surrey, L. S. Harris : J. Med. Chem., 7, 293 (1964) (C. A., 60, 662 (1964)).

3) O. Hettche : Ber., 61, 2377 (1928).