薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
92 (8) 927 — 934 (1972)

UDC 547.785.5'789.04.057

複素環化合物のチオシアノ化反応に関する研究 (第 3 報¹⁾) Imidazo[2,1-*b*]-
benzothiazole および Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 誘導体の
合成とそれらのチオシアノ化およびブロム化反応

加納三郎

日本曹達株式会社合成研究所²⁾

Studies on Thiocyanation of Heterocyclic Compounds. III.¹⁾ Syntheses of Imidazo-
[2,1-*b*]benzothiazole and Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole Derivatives,
and Thiocyanation and Bromination of Their Compounds

SABURO KANO

Research Laboratory, Nippon Soda Co., Ltd.²⁾

(Received October 6, 1971)

2-Methylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole (III₁) was prepared in a good yield by heating 2-imino-3-(2-propynyl)-2,3-dihydrobenzothiazole hydrobromide (II) obtained from 2-aminobenzothiazole (I) and propargyl bromide with two equivalent amounts of sodium ethoxide in ethanol. Three kinds of 2-phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles (III₂₋₄) were obtained in a good yield by treatment of I with phenacyl bromide in butanol for 2 hr at 110—115°. Thiocyanation of III₁₋₄ was carried out by the bromine method and the urea method, and the corresponding 3-thiocyanato derivatives (IV₁₋₄) were obtained in a good yield.

3-Methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole (VIII) was prepared in a good yield from 2-(2-propynylthio)benzimidazole hydrobromide (VII·HBr) and two equivalents of sodium ethoxide. Thiocyanation of VIII and the corresponding 3-phenyl derivatives (X₁₋₃) did not proceed, the starting materials being recovered, whereas 2-bromo derivatives (XI₁₋₄) were obtained in a good yield by bromination of VIII and X₁₋₃.

前報¹⁾ では imidazo[2,1-*b*]thiazole 類および 2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazole 類のチオシアノ化反応を検討し、いずれもその 5 位が求電子置換に活性を示し、好収率で 5-チオシアナト誘導体が得られることを報告した。

今回著者はさらに類似の環系として imidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類および thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類のチオシアノ化反応ならびにこれに関連してブロム化反応につき検討を行ない以下のごとく結果を得た。

Imidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類の反応

原料の 2-methylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole (III₁) は岩井ら³⁾ の方法により 2-aminobenzothiazole (I) と propargyl bromide とから合成した。岩井らは両者のエタノール溶液を還流下で 12 時間加熱して 2-imino-3-(2-propynyl)-2,3-dihydrobenzothiazole hydrobromide (II) を 46.4% の収率で得、これを低温でアルカリ処理して遊離塩基を単離し、ついでエタノール中過剰のナトリウムを加え、3 時間加熱して III₁ を 63% の収率で得ている。著者¹⁾ はさきに 2-aminothiazole と propargyl bromide との同様な反応の条件を吟味した結果 *n*-ブタノールを溶媒として用いる方が良結果が得られることが明らかになったので、今回も I と propargyl bromide とを *n*-ブタノール中で 2 時間加熱還流したところ II が 65% の収率で得られた。II から III₁ への閉環は、II に相当する 2-iminothiazole 体の場合¹⁾ と異り、1 当量のアルカリの共存下エタノール中で加熱しても進行せず、2 モルのソジウムエトキシドを含むエタノール中で 1 時間加熱することにより、mp 90—91° の III₁ を 86% の収率で得ることに成功した。また 2-phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類 (III₂₋₄) は 2-aminothiazole

1) 第 2 報：加納三郎，薬誌，92，51 (1972)。

2) Location: Kozu 2681, Odawara.

3) I. Iwai, T. Hiraoka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 12, 813 (1964).

と phenacyl bromide からの 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole の合成法^{1,4)} に準じ 2-aminobenzothiazole (I) と phenacyl bromide 類とを *n*-ブタノール中で 2 時間加熱することにより好収率で合成することに成功した (Table I).

2-Methylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole (III₁) につき臭素法⁵⁾ および尿素法⁵⁾ でチオシアノ化を行なったところ, mp 136—137° のチオシアナト体 (IV₁) の結晶が定量的に得られた. IV₁ は C₁₁H₇N₃S₂ なる組成を有し, 赤外線吸収 (IR) スペクトルには 2150 cm⁻¹ にチオシアナト基の特性吸収, 740 cm⁻¹ に 1,2-ジ置換ベンゼンの特性

Chart 1

TABLE I. 2-Substituted Imidazo[2,1-*b*]benzothiazoles

 III

Compd. No.	R	HBr-salt		Compd. No.	Free base		Formula	Analysis (%)			
		mp ^{a)} (°C)	Yield (%)		mp ^{a)} (°C)	Yield (%)		Found (Calcd.)			
								C	H	N	S
II ^{b)}	CH ₃ ^{b)}	221—222 ^{c)}	65.0	III-1	90—91 ^{d)}	86.0	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	63.29 (63.83)	4.32 (4.25)	14.76 (14.89)	16.78 (17.02)
III-2		235—237	60.0	III-2	109—110	92.5	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ S	72.26 (72.00)	4.19 (4.00)	10.79 (11.25)	12.45 (12.81)
III-3	-Cl	276—277	62.0	III-3	156—157	93.0	C ₁₅ H ₉ N ₂ SCl	63.50 (63.25)	3.14 (3.17)	9.90 (9.84)	11.35 (11.25)
III-4	-Br	295—296	60.5	III-4	164—165	94.0	C ₁₅ H ₉ N ₂ SBr	54.60 (54.70)	2.80 (2.74)	8.73 (8.52)	9.74 (9.73)

a) All melting points are uncorrected.

b) 2-imino-3-(2-propynyl)-2,3-dihydrobenzothiazole·HBr (Chart 1)

c) lit⁹⁾ mp 219—220°

d) lit⁹⁾ mp 89—90°

4) 近藤平三郎, 長沢不二男, 薬誌, **57**, 1050 (1937).

5) 加納三郎, 薬誌, **91**, 1342 (1971).

TABLE II. 2-Substituted 3-Thiocyanatoimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles

Compd. No.	R	mp ^{a)} (°C)	Yield (%)		Formula
			Method A ^{b)}	Method B ^{c)}	
IV ^{d)} -1	CH ₃	136—137	94.5	95.0	C ₁₁ H ₇ N ₃ S ₂
IV-2		198—199	92.0	93.0	C ₁₆ H ₉ N ₃ S ₂
IV-3		202—203.5	96.0	95.5	C ₁₆ H ₈ N ₃ S ₂ Cl
IV-4		206—207	95.0	96.5	C ₁₆ H ₈ N ₃ S ₂ Br

Analysis (%) Found (Calcd.)				IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹		
C	H	N	S	SCN		
54.00 (53.90)	2.94 (2.86)	17.15 (17.45)	25.97 (26.12)	2150	740	—
62.11 (62.55)	2.95 (2.95)	12.85 (12.85)	20.57 (20.85)	2150	745	695
56.10 (56.20)	2.26 (2.34)	12.37 (12.30)	18.43 (18.75)	2150	745	824
50.22 (49.75)	2.26 (2.07)	10.41 (10.88)	16.58 (16.58)	2150	745	822

a) All melting points are uncorrected.

b) bromine-method

c) urea-method

d) S. Kano, T. Noguchi, Japan Patent S. 43—11915 (1968)

TABLE III. 2-Substituted 3-Bromoimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles

Compd. No.	R	HBr-salt		Free base		Formula
		mp ^{a)} (°C)	Yield (%)	mp ^{a)} (°C)	Yield (%)	
V-1	CH ₃	168—169	97.0	123—124	86.5	C ₁₀ H ₇ N ₂ SBr
V-2		213—214	95.0	166—167	86.0	C ₁₅ H ₉ N ₂ SBr
V-3		254—255	98.0	175—176	87.5	C ₁₅ H ₈ N ₂ SBrCl
V-4		240—241	97.5	178—179	86.0	C ₁₅ H ₈ N ₂ SBr ₂

Analysis (%) Found (Calcd.)				IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}	
C	H	N	S
45.55 (44.95)	2.77 (2.62)	10.30 (10.48)	12.33 (11.98)	740	—
54.50 (54.70)	2.70 (2.74)	8.25 (8.52)	10.34 (9.73)	740	695
49.65 (49.50)	2.25 (2.20)	7.32 (7.71)	8.79 (8.80)	740	830
44.45 (44.13)	1.79 (1.96)	6.41 (6.86)	8.00 (7.84)	745	825

a) All melting points are uncorrected.

吸収が存在するが、1,2,4-トリ置換ベンゼンの特性吸収がみとめられない。これらの知見および前報の imidazo[2,1-*b*]thiazole のチオシアノ化反応の結果⁷⁾ から、IV₁ が 3-thiocyanatoimidazo[2,1-*b*]benzothiazole なることは確実と考えられる。

さらに 2-phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類 (III₂₋₄) のチオシアノ化を行ない臭素法および尿素法いずれの場合にも好収率で 2-phenyl-3-thiocyanatoimidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類 (IV₂₋₄) (Table II) を得た。また臭素によるブロム化反応も同様に好収率で進行し 2-substituted 3-bromoimidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類 (V₁₋₄) (Table III) が得られた。チオシアナト基およびブロム原子の位置は IR スペクトルによるベンゼン置換体の特性吸収により確認した。

Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類の反応

原料の 3-methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole (VIII) は岩井ら³⁾ の方法に準じ 2-mercaptobenzimidazole (VI) と propargyl bromide とから合成した。この際、岩井らは中間体 2-(2-propynylthio)benzimidazole hydrobromide (VII·HBr) (mp 179—180°) を単離し、VII·HBr と大過剰の金属ナトリウムとをエタノール中で 3 時間加熱して mp 161—162° の閉環体 (VIII) を 77.4% の収率で得ている。著者は VII·HBr を 1 当量のソジウムエトキシドを含むエタノール中で 1 時間加熱したところ mp 166—167° の遊離塩基 2-(2-propynylthio)benzimidazole (VII) を 92.5% の収率で得、閉環体 (VIII) の生成はみとめられなかった。VII は C₁₀H₈N₂S なる組成を有し、IR スペクトルには 3300 cm^{-1} に $\nu\text{-C}\equiv\text{CH}$ の特性吸収がみとめられる。すなわち 2-imino-3-(2-propynyl)-4-thiazoline の閉環反応⁷⁾ と異なり縮合剤としての塩基の存在が必要であり、VII をさらに 1 当量のソジウムエキシドの存在下エタノール中で 1 時間加熱することにより閉環体 (VIII) (mp 159—160°) を 83% の収率で得た。また 3-phenylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類 (X₁₋₃) は小倉ら⁶⁾ の方法により 2-mercaptobenzimidazole (VI) と phenacyl bromide 類とから合成した。この場合にも VI と phenacyl bromide との反応溶媒としては原法のエタノールより *n*-ブタノールの方がよく、1 時間の加熱によって 2-phenacylthiobenzimidazole hydrobromide 類 (IX₁₋₃·HBr) (Table IV) を得、これをカ性ソーダ水溶液で処理して遊離の 2-phenacylthiobenzimidazole 類 (IX₁₋₃) (Table IV) を好収率で得た。IX₁₋₃ の IR スペクトルには 1698 cm^{-1} にカルボニル基の特性吸収がみとめられる。さきの 2-aminobenzothiazole (I) と phenacyl bromide 類との反応では *n*-ブタノール中の加熱で、直ちに脱水閉環体 (III₂₋₄) を生成したが 2-mercaptobenzimidazole (VI) はこの条件下では閉環せず、小倉らの方法に従いポリリン酸中、150—160° に 2 時間加熱し、閉環体 (X₁₋₃) (Table V) を 85—90% の収率で得た。

VIII および X のチオシアノ化反応につき臭素法および尿素法で検討を行なったが全く反応せず原料を回収した。しかしながら一方、VIII を臭素または *N*-ブロムコハク酸イミドとクロロホルム中還流下で 1 時間加熱したところ、mp 139—140° の結晶を 92% の収率で得た。本品は C₁₀H₇N₂SBr なる組成を有し、ブロム置換体であることを確認した。IR スペクトルには 725 cm^{-1} に 1,2-ジ置換ベンゼンの特性吸収がみとめられ、トリ置換ベンゼンの吸収をみとめない点から 2-bromo-3-methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole (XI₁) (Table VI) と考えら

6) H. Ogura, T. Itoh, Y. Shimada, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 2167 (1968).

れる。

また 3-phenylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類 (X_{1-3}) のブロム化も円滑に進行し, 2-bromo-3-phenylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類 (XI_{2-4}) (Table VI) を 85—88.5% の収率で得た. 置換フェニル核にブロム原子の導入されないことは IR スペクトルによるベンゼン置換体の特性吸収により確認した. すなわち thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類 (VIII, X_{1-3}) ではチアゾール部位すなわち 2 位が求電子置換に活性であることがわかったが, チ

TABLE IV. 2-(2-Propynylthio) or 2-Phenacylthiobenzimidazoles

Compd. No.	R	HBr-salt		Free base		Formula
		mp ^{a)} (°C)	Yield (%)	mp ^{a)} (°C)	Yield (%)	
VII	-CH ₂ C≡CH	196—197 ^{b)}	90.5	166—167	92.5	C ₁₀ H ₈ N ₂ S
IX-1	-CH ₂ CO-C ₆ H ₅	205	95.5	169—170 ^{c)}	92.0	C ₁₅ H ₁₂ ON ₂ S
IX-2	-CH ₂ CO-C ₆ H ₄ Cl	229—230 ^{d)}	95.0	179—180	93.5	C ₁₅ H ₁₁ ON ₂ SCl
IX-3	-CH ₂ CO-C ₆ H ₄ Br	229	97.5	196—197 ^{e)}	93.0	C ₁₅ H ₁₁ ON ₂ SBr

Analysis (%) Found (Calcd.)				IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	
C	H	N	S	C≡CH	CO
63.72 (63.83)	4.33 (4.26)	14.93 (14.90)	17.32 (17.02)	3300	—
66.90 (67.16)	4.66 (4.48)	10.46 (10.45)	12.22 (11.94)	—	1698
59.30 (59.50)	3.72 (3.63)	9.47 (9.25)	10.55 (10.57)	—	1698
51.80 (51.87)	3.13 (3.17)	8.12 (8.07)	9.37 (9.22)	—	1698

a) All melting points are uncorrected.

b) lit.⁹⁾ mp 179—180° c) lit.⁹⁾ mp 174° d) lit.⁹⁾ mp 220° e) lit.⁹⁾ mp 202°

TABLE V. 3-Substituted Thiazolo[3,2-a]benzimidazoles

Compd. No.	R	mp ^{a)} (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) Found (Calcd.)			
					C	H	N	S
VIII	CH ₃	159—160 ^{b)}	83.0	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	63.80 (63.85)	4.15 (4.26)	14.63 (14.90)	17.43 (17.02)
X-1		141—142 ^{c)}	87.5	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ S	72.30 (72.00)	4.18 (4.00)	11.30 (11.20)	12.90 (12.80)
X-2		200—201 ^{d)}	85.0	C ₁₅ H ₉ N ₂ SCl	63.20 (63.27)	3.35 (3.16)	9.78 (9.84)	11.50 (11.35)
X-3		197—198 ^{e)}	90.5	C ₁₅ H ₉ N ₂ SBr	54.70 (54.71)	2.79 (2.74)	8.73 (8.51)	9.90 (9.73)

a) All melting points are uncorrected.

b) lit.⁹⁾ mp 161—162° c) lit.⁹⁾ mp 140° d) lit.⁹⁾ mp 203° e) lit.⁹⁾ mp 197

TABLE VI. 2-Bromo-3-substituted Thiazolo[3,2-a]benzimidazoles

Compd. No.	R	mp ^{a)} (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) Found (Calcd.)				IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	
					C	H	N	S		
XI-1	CH ₃	139—140	92.0	C ₁₀ H ₇ N ₂ SBr	44.95 (44.95)	2.69 (2.62)	10.49 (10.48)	12.26 (11.98)	725	—
XI-2		192—193	85.0	C ₁₅ H ₉ N ₂ SBr	55.00 (54.71)	2.98 (2.74)	8.75 (8.51)	9.85 (9.72)	740	700
XI-3		194—195	86.5	C ₁₅ H ₈ N ₂ SBrCl	49.30 (49.52)	2.30 (2.20)	7.87 (7.70)	8.72 (8.80)	735	820
XI-4		173—174	88.5	C ₁₅ H ₈ N ₂ SBr ₂	44.05 (44.12)	2.16 (1.96)	6.89 (6.86)	8.05 (7.84)	735	825

a) All melting points are uncorrected.

オシアノ化反応を可能にするほどその活性は強くない。

以上から 2-substituted imidazo[2,1-*b*]benzothiazole (III₁₋₄) では imidazole 部の空位, すなわち 3 位がチオシアノ化に対し活性を示すが, 一方 3-substituted thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole (VIII, X₁₋₃) の thiazole 部の 2 位はブロム化には活性を示すが, チオシアノ化には抵抗することが明らかになった。

いずれの場合にも, 縮合ベンゼン環に置換反応が生起しなかったことは, benzothiazole⁷⁾ および benzimidazole⁸⁾ では一般にベンゼン環が求電子反応の場となる事実と比較し興味ある点で, 明らかに imidazo[2,1-*b*]benzothiazole および thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole では, 末端の imidazole 環と thiazole 環が求電子置換に対し活性なることを示している。

前報¹⁾ に述べたごとく imidazo[2,1-*b*]thiazole 誘導体 (XII) では, 下に例示するごとく imidazole 環の方が thiazole 環よりチオシアノ化に対し活性が大きく, もっぱら 5-thiocyanato 体が生成し, 2-thiocyanato 体は得られない。またさらに著者は多くの 2-substituted thiazole 類が円滑にチオシアノ化をうけ, 5-thiocyanato 体を生成するのにに対し 3-methyl-4-thiazoline-2-imine 類 (XIII) はチオシアノ化に抵抗することを明らかにした。⁵⁾

したがって XII の 5 位に相当する 3 位のみが空位の III₁₋₄ の方が, XII の 2 位に相当する 2 位のみが空位の VIII と X₁₋₃ よりチオシアノ化に対し活性が大きく, また後者でチオシアノ化が進行しなかった結果はよく理解することが出来る。しかしながら VIII と X₁₋₃ の 2 位がブロム化されたことは, この系は求電子置換反応に対し 2 位が活性なることを示している。

Imidazo[2,1-*b*]benzothiazole 環および thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 環の求電子置換に関する知見はきわめて少ないので, この点を解明するためには, さらに置換基を有しない母体についての検討が不可欠である。

実 験 の 部

2-Methylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole (III₁) 2-Aminobenzothiazole (I) 15 g, propargyl bromide 12 g, *n*-BuOH 30 ml を攪拌下 110—115°, 2 hr 加熱, 冷却後析出物を濾取, 少量の EtOH で洗浄, 無色板状晶, mp 221—222° の 2-imino-3-(2-propynyl)-2,3-dihydrobenzothiazole·HBr (II) (Table I) 17.5 g (65%) を得。99.5% EtOH 80 ml に Na 2.3 g を溶解, II (13.5 g) を加え, 20—25° に 30 min 攪拌, 還流下 1 hr 加熱, 減圧下に EtOH を留去, 残留物を水洗, 乾燥し, mp 84—85° の結晶 8.5 g を得。*n*-Hexane から再結晶して無色板状晶, mp 90—91° の III₁ (Table I) 8.1 g (86%) を得た。

2-Phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles (III₂₋₄) 2-Aminobenzothiazole (I) 0.1 mole, phenacyl bromide 類 0.1 mole, *n*-BuOH 30 ml を攪拌下, 110—115° に 2 hr 加熱, 冷却後析出物を濾取, 少量の EtOH で洗浄し, 2-phenylimidazo[2,1-*b*]benzothiazole·HBr (III₂₋₄·HBr) (Table I) の無色結晶を得。95% EtOH (100 ml)-NaOH (0.05 mole) 溶液に III₂₋₄·HBr を加え, 攪拌下 30 min 加熱, 冷却後 H₂O 300 ml にあけ, 析出物を濾取, 水洗, 乾燥し III₂₋₄ の結晶を得。III₂ は ligroin から, III₃₋₄ は xylene から再結晶して無色板状晶を得た (Table I)。

2-Substituted 3-Thiocyanatoimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles (IV₁₋₄) 臭素法——2-Substituted imidazo[2,1-*b*]benzothiazole 類 (III₁₋₄) 0.05 mole を AcOH 5—10 倍量 (III₂₋₃ は 150—200 倍量) に溶解, NH₄SCN または KSCN 0.1 mole を添加, 攪拌下 15—20° を保って Br₂ 0.05 mole を滴下, さらに 20—25°, 1 hr 攪拌, H₂O 300—500 ml にあけ, 28% NH₄OH で pH 4 まで中和, 析出せる結晶を濾取, 水洗, 乾燥, xylene から再結晶して淡黄色板状晶の IV₁₋₄ (Table II) を得た。

尿素法——III₁₋₄ 0.05 mole を AcCH₃ 5—10 倍量にとかし, NH₄SCN または KSCN 0.075 mole を添加, 攪拌下 10—15° を保って N-chloro urea⁵⁾ 0.075 mole の AcCH₃ 飽和溶液を滴下, さらに 20—25°, 1 hr 攪拌,

7) 西沢 佑, 薬誌, **61**, 395 (1941).

8) E. Bamberger, Jul. Lorenzen, *Ann. Chem.*, **273**, 269 (1893); G.M. Van der Want, *Rec. Trav. Chim.*, **67**, 45 (1948).

H₂O 200 ml にあけ、析出せる結晶を濾取、水洗、乾燥。Xylene から再結晶して淡黄色板状晶の IV₁₋₄ (Table II) を得た。

2-Substituted 3-Bromoimidazo[2,1-*b*]benzothiazoles (V₁₋₄) III₁₋₄ (0.01 mole)-CH₂Cl₂ (50—80 ml) 溶液に Br₂ (0.01 mole)-CH₂Cl₂ (15 ml) 溶液を 15—20° で滴下、20—25°, 30 min 攪拌後析出せる結晶を濾取、乾燥して無色結晶の V₁₋₄·HBr (Table III) を得。V₁₋₄·HBr を 90% EtOH (50 ml)-NaOH (0.01 mole) 溶液に加え、10 min 攪拌後、H₂O (150 ml) にあけ、析出物を濾取、水洗、乾燥。Xylene から再結晶して無色板状晶の V₁₋₄ (Table III) を得た。

2-(2-Propynylthio)benzimidazole (VII) 2-Mercaptobenzimidazole (VI) 30 g, propargyl bromide 24 g, *n*-BuOH 50 ml を攪拌下、110—115°, 1 hr 加熱、冷却後析出物を濾取、EtOH から再結晶して無色板状晶の VII·HBr (Table IV) を得。VII·HBr 27 g を 99.5% EtOH (50 ml)-Na (2.3 g) 溶液に 20—25° で添加、還流下に 30 min 加熱、冷却後水中にあけ、析出せる結晶を濾取、50% 含水 EtOH から再結晶して淡黄色鱗片晶の VII 17.3 g (Table IV) を得た。

3-Methylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole (VIII) 2-(2-Propynylthio)benzimidazole (VII) 9.4 g を 99.5% EtOH (30 ml)-Na (1.15 g) 溶液に加え、還流下 1 hr 加熱、減圧下 EtOH を留去、残留物を水洗、濾取、AcOEt から再結晶して無色板状晶の VIII 7.8 g (Table V) を得た。

2-Phenacylthiobenzimidazoles (IX₁₋₃) 2-Mercaptobenzimidazole (VI) 0.01 mole, phenacyl bromide 類 0.01 mole, *n*-BuOH 30 ml を攪拌下 110—115°, 1 hr 加熱、冷却後析出せる結晶を濾取、少量の EtOH で洗浄、乾燥して無色板状晶の IX₁₋₃·HBr (Table IV) を得。IX₁₋₃·HBr を 90% EtOH (50 ml)-NaOH (0.01 mole) 溶液に加え、攪拌下 30 min 加温、H₂O 150 ml にあけ、析出物を濾取、水洗。EtOH から再結晶して無色針状晶の IX₁₋₃ (Table IV) を得た。

3-Substituted Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles (X₁₋₃) P₂O₅ 123 g, 85% H₃PO₄ 40 ml を 95—100°, 2 hr、加熱してポリリン酸 (PPA) を作り、2-phenacylthiobenzimidazole 類 (IX₁₋₃) 0.1 mole を加え、攪拌下 150—160°, 2 hr 加熱、冷却後氷水中へあけ、攪拌下 20—25° を保って 28% NH₄OH で中和、析出せる結晶を濾取、水洗。EtOH から再結晶して無色板状晶の X₁₋₃ (Table V) を得た。

2-Bromo-3-substituted Thiazolo[3,2-*a*]benzimidazoles (XI₁₋₄) 3-Substituted thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole 類 (VIII, X₁₋₃) 0.02 mole を CH₂Cl₂ または CHCl₃ 5 倍量に溶解し、Br₂ または N-bromosuccinimide (NBS) 0.02 mole を加え、還流下 1 hr 加熱、減圧下溶媒を留去、残留物を 5% NaOH 溶液で洗浄、水洗。EtOH または dioxane から再結晶して無色板状晶の XI₁₋₄ (Table VI) を得た。

謝辞 本研究にあたり御懇切な御指導を賜った九州大学薬学部 浜名政和教授ならびに御鞭撻、御助言をいただいた当社顧問 桶田秀雄博士、当社合成研究所長 谷口幹二博士、当社技術開発本部 伊藤晴之博士に深謝致します。元素分析を担当された当社理化学研究所 則島勝典氏らに感謝します。