第31卷 第2期　　化　学　学　报　　Vol. 31, No. 2
1965年4月　　ACTA CHIMICA SINICA　　April, 1965

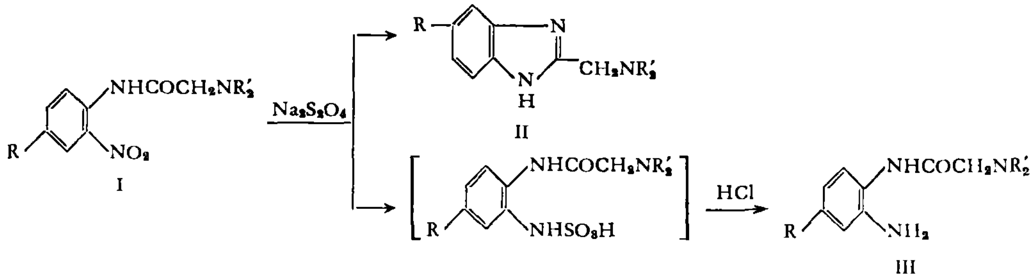
5-羥基色胺类似物

III. 若干5-取代的2-二烴胺甲基苯并咪唑之合成*

周啓霆　嵇汝运
（中国科学院药物研究所）

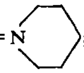
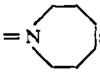
前曾合成若干2-二烴胺甲基吲哚衍生物[1]，药理試験結果大多具拟似5-羥基色胺的收縮平滑肌作用。苯并咪唑为吲哚之电子等排异构体，且近年来发現許多苯并咪唑类化合物具生物活性[2]，因此合成若干2-二烴胺甲基苯并咪唑衍生物以試験其药理作用。

关于此类化合物之合成，文献已載下列方法：(1)以带适当取代基的邻苯二胺与氯乙酸縮合成2-氯甲基-苯并咪唑，而后再与仲胺作用[3]。(2)以带适当取代基的邻苯二胺与二烴胺基乙酸縮合[4]。此二法皆以邻苯二胺类为原料，而某些苯环取代的邻苯二胺很不稳定，不但制备冗煩，且进行反应时亦往往产生树脂状物質。作者曾将4-甲氧基邻苯二胺与氯乙酸在稀盐酸中加热迴餾三刻鈡，然后以氨水碱化，仅得黑色树脂状物。(3)将邻硝基(二烴胺基乙酰)苯胺（或其苯环取代衍生物）还原成相应氨基化合物，然后在縮合剂存在下环化[5]。此法之优点是原料制备方便。許多邻硝基酰苯胺可借某些还原剂，例如錫和盐酸，一步"还原环化"而成苯并咪唑衍生物[6]。作者曾以錫和盐酸处理若干4-取代-2-硝基-(二烴胺基乙酰)苯胺，但未能获得預期产物。新近板谷元一[7]报告以次硫酸鈉在水或稀乙醇中将多种邻硝基乙酰苯胺直接变成相应的2-甲基苯并咪唑，产率良好，且产物分离极为簡便。本工作中試用类似方法，而以稀醋酸为溶剂，由十二种4-取代-2-硝基-(二烴胺基乙酰)苯胺(I_{a-l})制得相应的5-取代-2-二烴胺甲基苯并咪唑(II_{a-l})，除II_c和II_g外，均为新化合物。虽然这些化合物結构很相近，但产率相差甚远，高者达50%，低者仅10%。2-硝基-4-甲基-(N-哌啶基乙酰)苯胺用同样方法处理，却只变成相应的氨基化合物，而不自动进一步环化。$I_{d,f,g,i,j,k,l}$在反应中，除苯并咪唑衍生物外，倘产生不溶于反应介質的白色固体，这些白色固体未能重結晶純化，故未作元素分析，但与稀盐酸共热則分解生成与原料相应的氨基化合物，故推測它們可能是磺酸氨基化合物[8]。

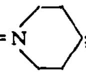
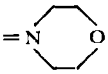


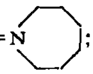
* 一九六四年五月十九日收到。第二篇见化学学报 **29**, 260 (1963)。

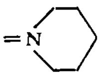
a. $R=CH_3O$,　$NR'_2=N(C_2H_5)_2$;　　b. $R=CH_3O$,　$NR'_2=N(n\text{-}C_3H_7)_2$;

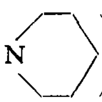
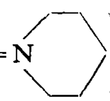
c. $R=CH_3O$,　$NR'_2=$ ;　　d. $R=CH_3O$,　$NR'_2=$ ;

e. $R=Cl$,　$NR'_2=N(C_2H_5)_2$;　　f. $R=Cl$,　$NR'_2=N(n\text{-}C_3H_7)_2$;

g. $R=Cl$,　$NR'_2=$ ;　　h. $R=Cl$,　$NR'_2=$ ;

i. $R=Cl$,　$NR'_2=$ ;　　j. $R=Br$,　$NR'_2=N(C_2H_5)_2$;

k. $R=Br$,　$NR'_2=N(n\text{-}C_3H_7)_2$;　　l. $R=Br$,　$NR'_2=$ .

II_c 和 II_h 都仅得其盐酸盐，元素分析表明都带一分子結晶水。为証明 II_c 盐酸盐（$II_c\cdot 2HCl\cdot H_2O$）不是同分异构体 $III_c\cdot 2HCl$，用一明确的方法（I_c 接触氫化）制得 III_c，并比較其紫外吸收光譜。II_c 与 II_a 的曲綫相近，但与 III_c 大不相同（見图 1）。II_h 盐酸盐（$II_h\cdot 2HCl\cdot H_2O$）紫外吸收光譜与 II_g 很相象而与 III_g 差异显著（見图 2），因此决非同分异构体二盐酸 2-氨基-4-氯-(N-嗎啉基乙酰）苯胺。由 2-硝基-4-甲基-(N-哌啶基乙酰）苯胺（I, $R=CH_3$, $NR'_2=$ ）得到的产物的紫外吸收光譜与 III_c 或 III_g 相似而与 II_a 等苯并咪唑衍生物迥异，因而肯定它是苯胺衍生物（$III\cdot 2HCl\cdot H_2O$, $NR'_2=$ ）。

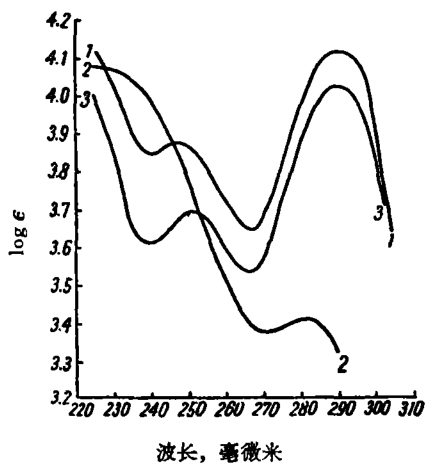


图 1　紫外吸收光譜 (*1*) $II_c\cdot 2HCl\cdot H_2O$，在水中；(*2*) III_c，在 0.01*N* 盐酸中；(*3*) $II_a\cdot 2HCl$，在水中。

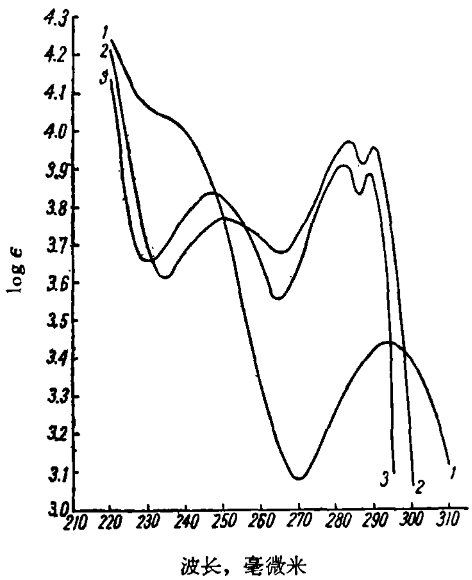


图 2　紫外吸收光谱 (*1*) III_g，在 0.01*N* 盐酸中；(*2*) II_g，在 0.01*N* 盐酸中；(*3*) $II_h\cdot 2HCl\cdot H_2O$，在水中。

实 驗 部 份

紫外吸收光譜用 Unicam S. P. 500 分光光度計測得。

2-硝基-4-甲氧基-氯乙酰苯胺

2-硝基-4-甲氧基-苯胺(23.6 克)与冰醋酸(140 毫升)混和,在攪拌下冷却至約 13°,并加氯代乙酰氯(18 克),固体全部溶解。然后加醋酸鈉溶液(28 克溶于 200 毫升水),継續攪拌半小时。滤集析出的淡黄色固体,用水洗,干燥后重 32.5 克(95%)。用甲醇重結晶后熔点 105—106°(文献值[9]: 101°)。

分析: $C_9H_9ClN_2O_4$

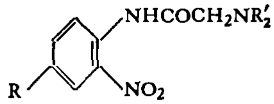
计算值%:	C, 44.2;	H, 3.7;	N, 11.5
实验值%:	C, 44.4;	H, 3.9;	N, 11.6

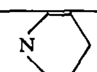
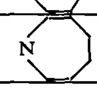
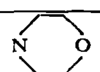
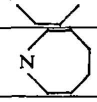
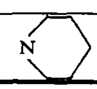
2-硝基-4-甲氧基-(N-氮七环基乙酰)苯胺

2-硝基-4-甲氧基-氯乙酰苯胺(5 克)溶于干燥苯(40 毫升)中,加氮七环(4.2 克),在水浴上加热迴流三小时。过滤,滤液用水洗滌后,用稀盐酸提取。提取液用乙醚洗滌后,以碳酸鈉水溶液碱化。滤集析出的淡黄色固体,經水洗滌、干燥后,重 6.3 克(理論值)。在甲醇中重結晶后熔点 97°。

其他类似化合物也用类似方法制成,各化合物的产率、重結晶溶剂、熔点及分析数据均列于表 1。

表 1



化合物	R	NR'_2	产率 %	重结晶溶剂	熔点 ℃	实验式	计算值% C	计算值% H	计算值% N	实验值% C	实验值% H	实验值% N
I_a	CH_3O	$N(C_2H_5)_2$	96	环己烷	54—55°	$C_{13}H_{19}N_3O_4$	55.5	6.8		55.1	6.9	
I_b	CH_3O	$N(n\text{-}C_3H_7)_2$	96	甲醇	91—92°	$C_{15}H_{23}N_3O_4$	58.2	7.5	13.6	58.0	7.6	13.5
I_c	CH_3O		98	甲醇	113°*	$C_{14}H_{19}N_3O_4$	57.3	6.5	14.3	57.3	6.8	14.1
I_d	CH_3O		100	甲醇	97°	$C_{15}H_{21}N_3O_4$	58.6	6.9	13.7	58.9	7.2	13.5
I_f	Cl	$N(n\text{-}C_3H_7)_2$	76	甲醇	65°	$C_{14}H_{20}ClN_3O_3$	53.6	6.4	13.4	53.6	6.3	13.2
I_h	Cl		92	苯-环己烷	129—130°	$C_{12}H_{14}ClN_3O_4$	48.1	4.7	14.0	48.1	5.0	13.9
I_i	Cl		100	甲醇	82—83°	$C_{14}H_{18}ClN_3O_3$	53.9	5.8	13.5	54.1	6.0	13.7
I_j	Br	$N(C_2H_5)_2$	62	环己烷	86—87°	$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$	43.6	4.9	12.7	43.8	4.8	12.5
I_k	Br	$N(n\text{-}C_3H_7)_2$	74	乙醇-甲醇	46—47°	$C_{14}H_{20}BrN_3O_3$	47.0	5.6	11.7	47.1	5.9	11.6
I_l	Br		94	甲醇	96—98°	$C_{13}H_{16}BrN_3O_3$	45.6	4.7	12.3	45.8	4.5	12.4

* 文献值[9]: 130°。

盐酸 2-硝基-4-甲基-(N-哌啶基乙酰)苯胺

按上法由 2-硝基-4-甲基-氯乙酰苯胺和哌啶制得的 2-硝基-4-甲基-(N-哌啶基乙酰)苯胺粗制品(产率 98%)难以重結晶，故在乙醚中制成盐酸盐以供分析。用甲醇-乙醚重結晶，熔点 228—230°。

分析：　$C_{14}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$

计算值%：	C, 53.6;	H, 6.4;	N, 13.4
实验值%：	C, 53.5;	H, 6.4;	N, 13.4

水合二盐酸 2-(N-哌啶甲基)-5-甲氧基苯并咪唑

2-硝基-5-甲氧基-(N-哌啶基乙酰)苯胺(2.7 克)溶于稀醋酸（3 毫升冰醋酸加 30 毫升水)。在加热和攪拌下滴入次硫酸鈉溶液（6 克溶于 30 毫升水)，原料溶液之黄色立即褪去。継續加热迴流八小时。冷后，用氨水碱化，用氯仿提取已析出的白色树脂状物(此物在乙醚中溶解度較小)，水洗滌后用稀盐酸提取，提取液用乙醚洗滌后，用氨水碱化。用乙醚提取油状物，乙醚层經水洗并用无水硫酸鎂干燥后，加氯化氢乙醚溶液。滤集析出的結晶，重 1.4 克(45.2%)。用甲醇-乙醚重結晶，熔点 240—242°。

分析：　$C_{14}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

计算值%：	C, 50.0;	H, 6.9;	N, 12.5;	Cl, 21.1
实验值%：	C, 50.4;	H, 7.0;	N, 12.4;	Cl, 21.1

表 2 中所列化合物之編号前有 * 标記者系用类似方法制得，制备时反应情况亦相似，但反应后之溶液碱化时析出者为油状物，而非树脂状物，易溶于乙醚。II_e 在初从溶液中析出时，虽为油状物，但放置时慢慢变成晶体，故未制成盐酸盐。

2-(N-哌啶甲基)-5-氯-苯并咪唑

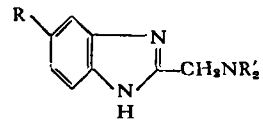
2-硝基-4-氯-(N-哌啶基乙酰)苯胺（5.8 克）浮悬于稀醋酸，按上述方法用次硫酸鈉(12 克)处理。黄色原料溶解后，即析出白色固体。継續攪拌，并加热迴流八小时。冷后，減压滤集白色固体（3.8 克）。滤液用氨水碱化，乙醚提取。乙醚层經水洗滌后，用稀盐酸提取。提取液用氨水碱化，很快析出晶体。滤集，干燥后重 1.2 克（24.7%）。此粗制品难以重結晶，因此溶之于乙醚(70 毫升)，流过氧化鋁（碱式，E. Merck 厂出品）层析柱，用乙醚洗脫。收集流出液 150 毫升，蒸去乙醚。殘留的晶体用环己烷重結晶后，熔点 161—162°(文献值[10]：163—164°)。

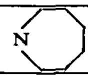
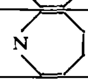
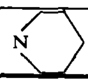
表 3 中所列化合物之編号前无 * 标記者系用类似方法制得，制备时反应情况亦相似。II_f, II_j 及 II_l 亦以游离碱形式得到，粗制品不必經层析再行重結晶。II_d 粗制品为油状物，故制成盐酸盐。II_i 及 II_k 粗制品为固体，但得量太少，故在乙醇中变成苦味酸盐以便純化处理。

2-氨基-4-氯-(N-哌啶基乙酰)苯胺

将制备 2-(N-哌啶甲基)-5-氯-苯并咪唑时所得不溶于反应介質的白色固体(3.8 克)与稀盐酸(10 毫升浓盐酸加 120 毫升水)混和。加热沸騰，固体很快溶解。溶液用活性炭处理后过滤，滤液用氨水碱化，用乙醚提取。乙醚层經水洗后用稀盐酸提取，提取液用氨水碱化。析出的油状物慢慢变成結晶，重 2.2 克（42.2%）。用稀乙醇重結晶后，熔点 119—120°(文献值[10]：121—122.5°)。

表2



化合物	R	NR'_2	产率 %	重结晶溶剂	熔点 ℃	实验式	计算值,% C	H	N	X	实验值,% C	H	N	X
*$II_a \cdot 2HCl$	CH_3O	$N(C_2H_5)_2$	10.2	甲醇-乙醚	228—230°	$C_{13}H_{19}N_3O \cdot 2HCl$	51.0	6.9	13.7	23.2	50.7	6.9	13.8	22.9
*$II_b \cdot 2HCl$	CH_3O	$N(n\text{-}C_3H_7)_2$	37	异丙醇-乙醚	183—185°	$C_{15}H_{23}N_3O \cdot 2HCl$	53.9	7.5	12.6	21.2	53.9	7.8	12.4	21.0
$II_d \cdot 2HCl$	CH_3O		27	乙醇-乙醚	226—228°	$C_{15}H_{21}N_3O \cdot 2HCl$	54.2	7.0	12.7	21.3	53.7	7.0	12.6	21.3
*II_e	Cl	$N(C_2H_5)_2$	36	苯-环己烷	146—147°*	$C_{12}H_{16}ClN_3$	60.6	6.8	17.7	14.9	60.9	6.9	17.5	14.8
II_f	Cl	$N(n\text{-}C_3H_7)_2$	13.5	乙醇-水	144—145°	$C_{14}H_{20}ClN_3$	63.3	7.6	15.8	13.4	63.3	7.4	16.0	13.3
*$II_h \cdot 2HCl \cdot H_2O$	Cl		29.2	异丙醇-乙醚	200—202°	$C_{12}H_{14}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$	42.1	5.3	12.3		42.3	5.3	12.2	
II_i · 苦味酸	Cl		11.8	水	166—167°	$C_{14}H_{18}ClN_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$			17.1	7.2			17.0	7.0
II_j	Br	$N(C_2H_5)_2$	50.7	苯-环己烷	147—148°	$C_{12}H_{16}BrN_3$			14.9	28.3			15.1	28.4
II_k · 苦味酸	Br	$N(n\text{-}C_3H_7)_2$	14.5	水	178—179°	$C_{14}H_{20}BrN_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$	44.5	4.3	15.6	14.8	44.9	4.4	15.6	14.7
II_l	Br		32	乙醇-水	164—165°	$C_{13}H_{16}BrN_3$	53.1	5.5	14.3	27.2	53.1	5.5	14.2	27.3

* 文献值[20]: 150—151°。

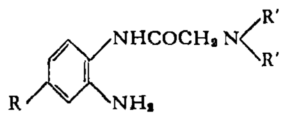
分析：　$C_{13}H_{18}ClN_3O$

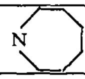
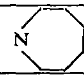
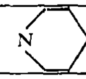
计算值%：　C, 58.3;　H, 6.8;　N, 15.7

实验值%：　C, 58.2;　H, 6.7;　N, 15.8

表 3 中所列化合物系用类似方法，由制备 II_d, II_f, II_i, II_j, II_k 及 II_l 时所得不溶于反应介质的白色固体制得。所示产率系根据作为原料的相应硝基化合物計算。

表 3



化合物		III_d	III_f	III_i	III_j	III_k	III_l
	R	CH_3O	Cl	Cl	Br	Br	Br
	$N\langle^{R'}_{R'}$		$N\langle^{CH_2CH_2CH_3}_{CH_2CH_2CH_3}$		$N\langle^{CH_2CH_3}_{CH_2CH_3}$	$N\langle^{CH_2CH_2CH_3}_{CH_2CH_2CH_3}$	
产率, %		27.7	56.9	53.1	18.3	58.2	49.3
重结晶溶剂		苯-环己烷	环己烷	环己烷	苯-环己烷	环己烷	稀乙醇
熔点, ℃		82—83°	105—106°	106—107°	87—88°	105—106°	121—122°
实验式		$C_{15}H_{23}N_3O_2$	$C_{14}H_{22}ClN_3O$	$C_{14}H_{20}ClN_3O$	$C_{12}H_{18}BrN_3O$	$C_{14}H_{22}BrN_3O$	$C_{13}H_{18}BrN_3O$
计算值 %	C	64.9	59.3	59.7	48.0	51.2	50.0
	H	8.4	7.8	7.2	6.0	6.8	5.8
	N	15.2		14.9	14.0	12.8	13.5
	X		12.5	12.6	26.6	24.3	25.6
实验值 %	C	64.7	59.2	59.8	47.9	51.4	49.9
	H	8.2	7.9	7.2	6.2	6.8	5.9
	N	15.0		14.7	14.1	13.1	13.4
	X		12.6	12.6	26.4	24.5	25.7

水合二盐酸 2-氨基-4-甲基-(N-哌啶基乙酰)苯胺

按制备水合二盐酸 2-(N-哌啶甲基)-5-甲氧基-苯并咪唑的方法，处理 2-硝基-4-甲基-(N-哌啶基乙酰)苯胺而得，产率 18%。用乙醇-异丙醇重結晶二次，再用少量乙醇重結晶一次后，熔点 228—230°。

分析: $C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

计算值%: C, 49.7; H, 7.5; N, 12.4; Cl, 21.0

实验值%: C, 49.5; H, 7.3; N, 12.8; Cl, 21.0

2-氨基-4-甲氧基-(N-哌啶基乙酰)苯胺

2-硝基-4-甲氧基-(N-哌啶基乙酰)苯胺(1.3 克)在稀醋酸（4 毫升加 30 毫升水）中，以钯炭为接触剂，在常压及室温下氢化。待氢吸收停止，过滤，滤液以氨水碱化。析出的油状物很快变成結晶。滤集，干燥后重 1 克（85.7%）。在乙醇-水中重結晶三次，熔点 117—118°（文献值[9]: 122°）。

分析: $C_{14}H_{21}N_3O_2$

计算值%: C, 63.9; H, 8.1; N, 16.0

实验值%: C, 64.1; H, 7.8; N, 15.7

摘 要

十二种 4-取代的 2-硝基-(二烴胺基乙酰)苯胺(I_{a-l})在稀醋酸中以次硫酸鈉处理，一步“还原环化”成相应的 5-取代的 2-二烴胺甲基苯并咪唑（II_{a-l}）。

参 考 文 献

[1] 周启霆、嵇汝运，化学学报 **28**, 236 (1962)。
[2] A. Hunger, J. Kebrle and A. Rossi, *Experientia* **13**, 400 (1957).
E. Hirschberg *et al.*, *Cancer Res.* **17**, 904 (1957).
[3] G. K. Hughes and F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales* **71**, 209 (1938).
[4] W. S. Gump and E. J. Nikawitz, *J. Org. Chem.* **24**, 712 (1959).
[5] A. Ahmed, K. S. Narang and J. N. Ray, *J. Indian Chem. Soc.* **15**, 152 (1938).
[6] F. Hobrecker, *Ber.* **5**, 920 (1872).
[7] 板谷元一，药学杂志(日) **82**, 1 (1962)。
[8] Houben-Weyl, *"Methoden der organischen Chemie"*, 4te Aufl., Bd. 11/1, S. 437, G. Thieme, Stuttgart, 1957.
[9] P. N. Bhargava and M. G. Raghvan Nair, *J. Indian Chem. Soc.* **34**, 42 (1957).
[10] D. M. Hall and E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* 1909 (1948).

SEROTONIN ANALOGUES

III. THE SYNTHESIS OF SEVERAL 5-SUBSTITUTED-2-DIALKYLAMINOMETHYL BENZIMIDAZOLES

CHOW CHI-TING AND KYI ZU-YOONG

(Institute of Materia Medica, Academia Sinica)

ABSTRACT

Twelve 5-substituted-2-dialkylaminomethyl benzimidazoles (II_{a-l}) have been synthesized by "reductive cyclization" of the corresponding 4-bromo-, chloro-and methoxy-2-nitro-dialkylaminoacetanilides (I_{a-l}) with sodium hyposulphite in dilute acetic acid.