

Heterocyclisierungen, XII<sup>1)</sup>

## Synthese von Benzimidazo[1,2-*a*]-s-triazinen

Lilly Capuano\*, H. Jürgen Schrepfer, M. Elisabeth Jaeschke und Heidi Porschen

Fachbereich 14, Organische Chemie der Universität Saarbrücken, D-6600 Saarbrücken

Eingegangen am 4. September 1973

---

Die basenkatalysierte Reaktion von 2-Guanidinobenzimidazol (7) mit Benzoyl- und Äthoxycarbonylisothiocyanat (2a, b) führt über die unbeständigen Zwischenstufen 8, 9, 11 unter HSCN-Eliminierung aus der Seitenkette zu neuen 2-Aminobenzimidazo[1,2-*a*]-s-triazinen 10 bzw. 13. Letzteres entsteht auch aus 7 und Benzoyl- bzw. Äthoxycarbonylisocyanat (2c, d) über die Addukte 12, 14 durch formale Benzamid- bzw. Urethan-Eliminierung. 2-Aminobenzimidazol (15) liefert unter analogen Bedingungen die Oxo- bzw. Dioxo-benzimidazo-triazine 17, 19 über die Addukte 16, 18.

Heterocyclizations, XII<sup>1)</sup>

### Synthesis of Benzimidazo[1,2-*a*]-s-triazines

The base-catalyzed reaction of 2-guanidinobenzimidazole (7) with benzoyl and ethoxycarbonyl isothiocyanate (2a, b) leads via the formation of instable intermediates 8, 9, 11 and elimination of HSCN in the side chain to the hitherto unknown 2-aminobenzimidazo[1,2-*a*]-s-triazines 10 and 13, resp. The latter is also formed by the reaction of 7 with benzoyl or ethoxycarbonyl isocyanate (2c, d) via the adducts 12, 14 and formal elimination of benzamide or urethane, resp. Under similar conditions, 2-aminobenzimidazole (15) reacts via the adducts 16, 18 to give the oxo- or dioxo-benzimidazo-triazines 17, 19.

---

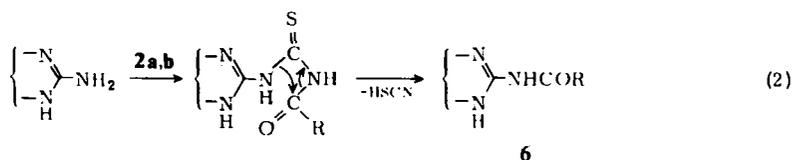
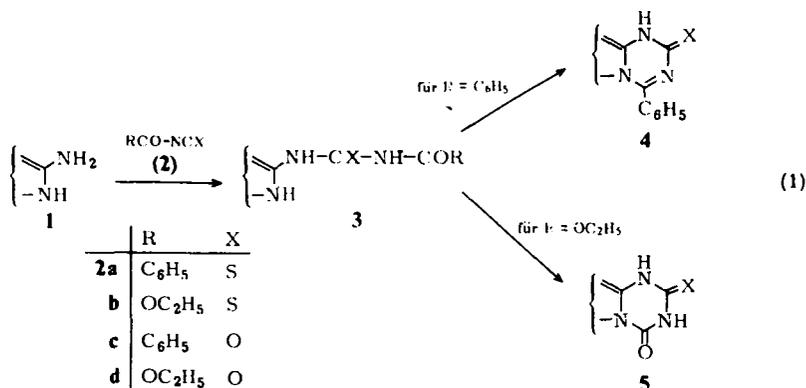
2-Aminoazole 1 kondensieren mit Benzoyl- bzw. Äthoxycarbonyliso(thio)cyanaten 2 über die Harnstoffderivate 3 zu Azolo-s-triazinen mit Brückenkopf-Stickstoff 4 bzw. 5 (Gleichung 1)<sup>2)</sup>. Bei den elektronenarmen Verbindungen Aminotriazol, -tetrazol und -benzimidazol jedoch wird die Heterocyclisierung mit zweizähligen Isothiocyanaten durch HSCN-Eliminierung verdrängt, wobei die Benzamino- bzw. (Äthoxycarbonylamino)azole 6 gebildet werden<sup>2)</sup>. Der Mechanismus der HSCN-Eliminierung wurde als Umacylierung geklärt (Reaktion 2)<sup>3)</sup>.

Im folgenden wurde anstelle von Aminoazolen 2-Guanidinobenzimidazol (7) mit Benzoyl- und Äthoxycarbonylisothiocyanat (2a, b) umgesetzt: Durch die Verlängerung der Seitenkette sollte für die primär zu erwartenden Thiocarbamoylguanidine dieser Reihe selbst nach Abspaltung von HSCN noch die Möglichkeit eines Sechsringschlusses zu einem tricyclischen Brückenkopfstickstoff-System gegeben sein.

<sup>1)</sup> XI. Mittel.: L. Capuano, W. Sperling und R. Zander, Chem. Ber. 105, 3055 (1972).

<sup>2)</sup> L. Capuano und H. J. Schrepfer, Chem. Ber. 104, 3039 (1971).

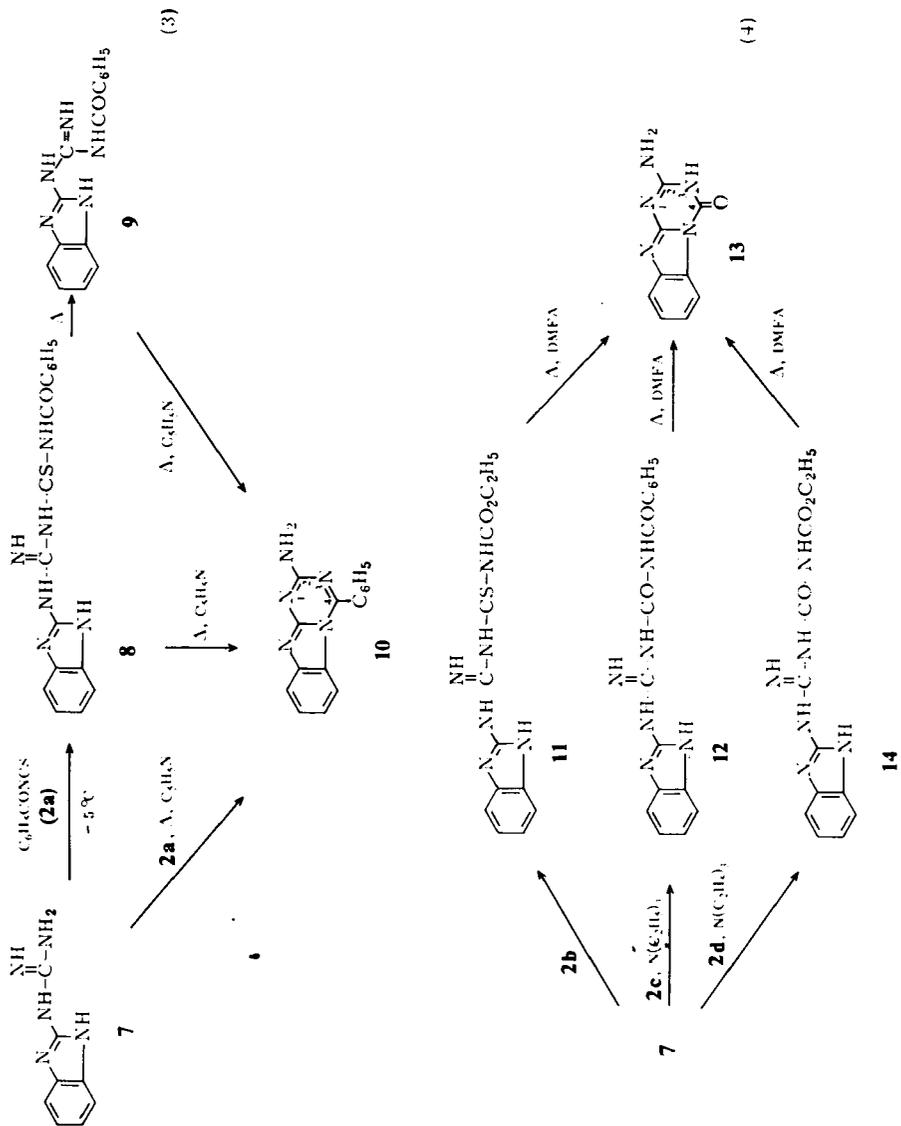
<sup>3)</sup> H. J. Schrepfer, L. Capuano und H. L. Schmidt, Chem. Ber. 106, 2925 (1973).



Bei vorsichtiger Einwirkung von **2a** auf **7** in der Kälte wurde zunächst ein schwefelhaltiges Produkt gefaßt, das bereits beim Versuch der Umkristallisierung, schneller durch kurzes Kochen in Äthanol/Pyridin sowie auch bei der Massenspektrometrie (70 eV, 50°C) HSCN abspaltet und in das 2-(3-Benzoylguanidino)benzimidazol (**9**) übergeht: dessen Struktur wurde durch das NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO)<sup>4)</sup> begründet (Auftreten von zwei Zweiprotonen-NH-Signalen bei  $\tau$  -2.38 bzw. 1.24, jedoch Fehlen des für **7** charakteristischen NH<sub>2</sub>-Peaks um 3.00). Auf Grund der für **9** angenommenen Struktur und einer Rohproduktanalyse wird die schwefelhaltige Vorstufe als das Thiocarbamoylderivat **8** von **7** betrachtet. Längeres Kochen von **8** mit Pyridin, besser noch von **7** mit **2a**/Pyridin führt zu dem bisher noch unbekanntem 2-Aminobenzimidazo[1,2-*a*]-*s*-triazin **10**, dessen Struktur aus der Bildungsweise und dem NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO/CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, aromatisches und NH<sub>2</sub>-Signal bei  $\tau$  1.19 bis 2.50 bzw. 0.32 im Flächenverhältnis 9:2) hervorgeht.

Mit Äthoxycarbonylisothiocyanat (**2b**) liefert **7** in Abwesenheit eines Katalysators bei Raumtemperatur ebenfalls ein 1:1-Addukt, das analog **8** als (3-Thiocarbamoylguanidino)benzimidazol **11** formuliert wurde, obwohl sein Massenspektrum anstelle des Molekülpeaks bei der MZ 306 nur das um SCN<sup>⊖</sup> ärmere Fragment bei 248 aufweist. In heißem Dimethylformamid erfolgt die HSCN-Abspaltung unter gleichzeitiger Cyclisierung zu dem bisher noch unbekanntem 2-Amino-4-oxo-3,4-dihydrobenzimidazo[1,2-*a*]-*s*-triazin (**13**), das im NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) durch zwei NH-Signale um  $\tau$  -1.50 (breit) bzw. bei 2.85 im Flächenverhältnis 1:2 charakterisiert ist. Das Produkt ist in einem Arbeitsgang durch Erhitzen von **7** mit **2b** in Triäthylamin/Dioxan bzw. Pyridin/Dimethylformamid erhältlich. Zu **13** gelangt man auch, wenn man **7** mit Benzoyl- oder Äthoxycarbonylisocyanat (**2c, d**) in Triäthylamin/

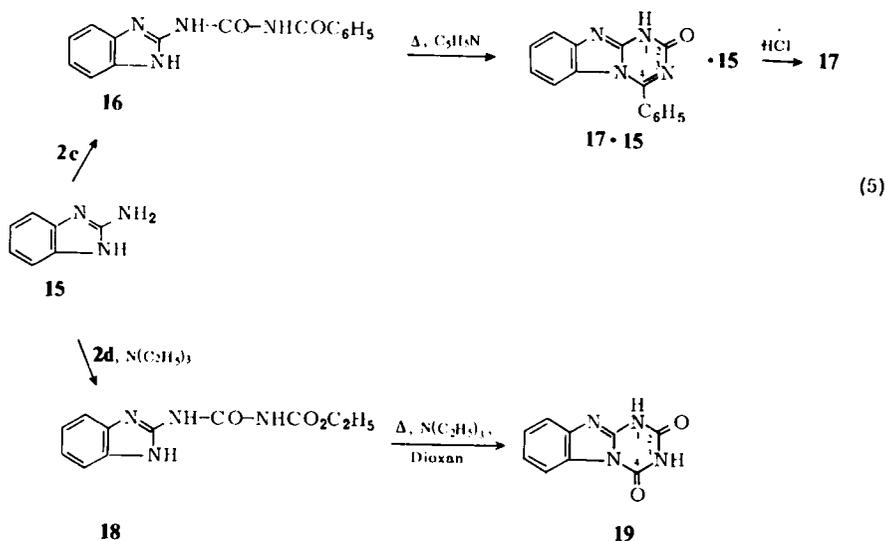
<sup>4)</sup> Tetramethylsilan als innerer Standard.



Dioxan bzw. Pyridin/Dimethylformamid erhitzt: unter diesen Bedingungen erfolgt die Cyclisierung ähnlich wie mit **2b** über die – bei Raumtemperatur isolierbaren – 1:1-Addukte **12** bzw. **14**, jedoch durch formale Abspaltung von Benzamid bzw. Urethan.

Vergleichsweise wurde nunmehr auch die basenkatalysierte Reaktion von 2-Aminobenzimidazol (**15**) mit **2c, d** durchgeführt: Über die bei Raumtemperatur isolierbaren Ureidobenzimidazole **16, 18** (charakterisiert im NMR-Spektrum in  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  durch 3 NH-Protonen um  $\tau$  0.64 bzw.  $-0.70$ , jedoch Fehlen des  $\text{NH}_2$ -Peaks von **15** bei

3.50) erfolgte in der Hitze Heterocyclisierung zu 2-Oxo-1,2-dihydro- bzw. 2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzimidazo[1,2-*a*]-*s*-triazine **17** bzw. **19**. Das noch nicht beschriebene **17** kristallisiert mit 1 mol **15**, von dem es durch Salzsäure befreit werden kann: **17**·**15** zeigt im Massenspektrum beide Molekülpeaks, im NMR-Spektrum ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) zwei aromatische Multipletts bei  $\tau$  1.80–1.46 bzw. 2.32–3.06 und ein konzentrationsabhängiges NH-Signal bei 2.10 in 6proz. Lösung im Flächenverhältnis 5:8:4;



freies **17** enthält nur mehr 5 Phenyl- und 4 Benzolprotonen an gleicher Stelle wie **17**·**15** sowie ein NH-Proton bei  $\tau$  4.28. Für das bereits auf anderem Wege<sup>5)</sup> zugängliche **19** bietet die vorliegende Methode den Vorteil, daß sie auch für die Herstellung von eindeutigen Bz-Substitutionsprodukten von **19** geeignet ist.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit durch Sach- und Personalmittel.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*<sup>6)</sup>, die Molekülmassen mit einem Massenspektrometer Varian MAT 311 und die NMR-Spektren mit dem Gerät Varian A 60 erhalten.

2-[3-(Benzoylthiocarbonyl)guanidino]benzimidazol (**8**): Zu 4.0 g 2-Guanidinobenzimidazol (**7**) in 20 ml Äther wurden unter Rühren bei  $-5^{\circ}\text{C}$  7.2 ml Benzoylisothiocyanat (**2a**) gegeben. Es wurde noch 3 h bei dieser Temp. weitergerührt, dann der hellgelbe Kristallbrei abgesaugt und mehrmals mit eiskaltem Äther gewaschen. Ausb. 4.4 g (57%), die unscharf

<sup>5)</sup> *General Aniline & Film Corp.* (Erf. *N. Heimbach* und *R. H. Clark*), US-Pat. 2444 609 (6. Juli 1948) [C. A. **42**, 7181 d (1948)].

<sup>6)</sup> *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 3214 (1961).

um 202°C schmelzen und beim Versuch der Umkristallisierung aus Äthanol HSCN abspalten (rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>OS (338.3) Ber. C 56.80 H 4.17 N 24.84

Im Rohprodukt Gef. C 55.8 H 4.27 N 25.8 Massenpeak 279 entspr. 9 (siehe dort)

*2-(3-Benzoylguanidino)benzimidazol (9)*: Die Lösung von 1.0 g **8** in 20 ml Äthanol wurde mit 0.5 ml Pyridin und etwas A-Kohle kurz aufgekocht, filtriert und i. Vak. zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde 15 min mit Wasser ausgekocht, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 400 mg (25%) vom Schmp. 212°C. Das wäbr. Filtrat zeigte rote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion (HSCN).

C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O (279.3) Ber. C 64.50 H 4.69 N 25.08

Gef. C 64.1 H 4.77 N 24.8 Mol.-Masse 279

*2-Amino-4-phenylbenzimidazo[1,2-a]-s-triazin (10)*

a) Zu 4.0 g **7** in 10 ml Pyridin wurden unter Rühren 3.6 ml **2a** gegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde das Gemisch 1 d gekocht. Es hatten sich dann 4.7 g (78%) **10** abgeschieden, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert wurden. Hellgelbe Kristalle, die bis 360°C nicht schmelzen.

C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub> (261.3) Ber. C 68.95 H 4.24 N 26.81

Gef. C 68.8 H 4.10 N 26.6 Mol.-Masse 261

b) 2.0 g **8** wurden mit 6 ml Pyridin 15 h gekocht, dann wurde wie bei a) fortgefahren. Ausb. 600 mg (38%) **10**, IR-identisch mit dem oben beschriebenen.

*2-[3-(Äthoxycarbonylthiocarbamoyl)guanidino]benzimidazol (11)*: Zu 1.55 g **7** in 5 ml Äther ließ man unter Rühren 1.0 ml Äthoxycarbonylisothiocyanat (**2b**) in 3 ml Äther tropfen. Nach 10 min wurde der hellgelbe Niederschlag abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 2.1 g (77%), die bis 360°C nicht schmolzen.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S (306.3) Ber. C 47.05 H 4.61 N 27.44 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 14.70

Gef. C 47.1 H 4.68 N 27.3 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 15.2

Massenpeak 248 entspr. M – SCN<sup>⊖</sup>

*2-[3-(Benzoylcarbamoyl)guanidino]benzimidazol (12)*: 1.55 g **7** in 5 ml Äther wurden mit 0.5 ml Triäthylamin und tropfenweise unter Rühren mit 1.5 ml Benzoylisocyanat (**2c**) versetzt. Nach 1 stdg. Rühren wurde der gebildete Niederschlag von 2.55 g (79%) **12** abgesaugt und mehrmals mit Äther gewaschen.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> (322.3) Ber. C 59.62 H 4.38 N 26.07 Gef. C 59.6 H 4.33 N 25.7

*2-[3-(Äthoxycarbonylcarbamoyl)guanidino]benzimidazol (14)*: Zu 1.55 g **7** in 5 ml Äther wurden 0.2 ml Triäthylamin und tropfenweise unter Rühren 1.0 ml Äthoxycarbonylisocyanat (**2d**) in 3 ml Äther gegeben. Nach 30 min wurden die gebildeten Kristalle abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen und schließlich mit Äthanol ausgekocht. Es hinterblieben 2.1 g (82%) hellgelbe Kristalle, die bis 360°C nicht schmolzen.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (290.3) Ber. C 49.65 H 4.86 N 28.95 1 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 15.52

Gef. C 49.9 H 4.77 N 28.5 OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 16.0 Mol.-Masse 290

*2-Amino-4-oxo-3,4-dihydrobenzimidazo[1,2-a]-s-triazin (13)*

a) Zu 1.55 g **7** in 4 ml Dioxan wurden 0.5 ml Triäthylamin und nach Erhitzen auf 80°C unter Rühren tropfenweise 1.0 ml **2b**, **2c** oder **2d** in 3 ml Dioxan gegeben. Das Gemisch wurde noch 3 h bei 80°C weitererhitzt, der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Äther

gewaschen. Ausb. 1.78 g (quantitat.) cremefarbene Kristalle, die für die Analyse aus Dimethylformamid umkristallisiert wurden. Kein Schmelzen bis 360°C.

$C_9H_7N_5O$  (201.2) Ber. C 53.73 H 3.51 N 34.81  
Gef. C 53.5 H 3.67 N 34.8 Mol.-Masse 201

b) Die Mischung von 1.55 g 7 in 30 ml Dimethylformamid mit 1 ml Pyridin und 1.0 ml 2b, 2c oder 2d wurde 2 h auf 170°C erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. um 1.4 g (78%) analysenreines 13, IR-identisch mit dem oben beschriebenen.

c) Lösungen von 12 bzw. 14 in Dimethylformamid wurden bis kurz unter den Sdp. erhitzt, wobei 13 auskristallisierte, IR-identisch mit dem beschriebenen.

*2-(3-Benzoylureido)benzimidazol* (16): Zur Suspension von 1.5 g 2-Aminobenzimidazol (15) in 10 ml Äther ließ man langsam unter Rühren 1.8 ml 2c in 4 ml Äther tropfen. Nach 1 h hatten sich 2.6 g (82%) nahezu farblose Kristalle gebildet, die abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Dioxan/Wasser umkristallisiert wurden. Schmp. 285°C.

$C_{15}H_{12}N_4O_2$  (280.3) Ber. C 64.27 H 4.32 N 19.99  
Gef. C 64.2 H 4.41 N 20.3 Mol.-Masse 280

*2-Oxo-4-phenyl-1,2-dihydrobenzimidazo[1,2-a]-s-triazin* (17)

1) 17·15: a) 2.0 g 16 wurden mit 10 ml Pyridin 1 d gekocht. Der gebildete Niederschlag wurde abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Ausb. 400 mg (28%) cremefarbene Kristalle vom Schmp. 307°C.

$C_{15}H_{10}N_4O \cdot C_7H_7N_3$  (395.4) Ber. C 66.83 H 4.33 N 24.80  
Gef. C 67.0 H 4.31 N 24.5 Mol.-Peaks 262; 133

b) 1.5 g 15 in 6 ml Pyridin wurden mit 1.7 ml 2c 2 d gekocht. Es hatten sich dann 1.55 g (69%) Kristalle abgeschieden, die nach Aufarbeitung wie oben mit dem beschriebenen 17·15 IR-identisch waren.

2) 17: 1.0 g 17·15 wurde mit 50 ml 2 N HCl 20 min gekocht, wobei erst teilweise Auflösung und dann Bildung eines neuen Niederschlags erfolgte. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser wurden 600 mg (90%) cremefarbene Kristalle erhalten, die aus Dioxan/Wasser umgefällt und 1 d bei 150°C/14 Torr getrocknet wurden. Kein Schmelzen bis 360°C.

$C_{15}H_{10}N_4O$  (262.3) Ber. C 68.69 H 3.84 N 21.37  
Gef. C 68.6 H 3.74 N 21.1 Mol.-Masse 262

*2-(3-Äthoxycarbonylureido)benzimidazol* (18): Zu 1.5 g 15 in 10 ml Äther wurden unter Rühren 0.2 ml Triäthylamin und tropfenweise 1.3 ml 2d in 3 ml Äther gegeben. Nach 30 min wurden die cremefarbenen Kristalle abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 2.5 g (89%) vom Schmp. 341°C.

$C_{11}H_{12}N_4O_3$  (248.2) Ber. C 53.22 H 4.87 N 22.57  
Gef. C 53.5 H 4.81 N 22.8 Mol.-Masse 248

*2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzimidazo[1,2-a]-s-triazin* (19): Zu 1.0 g 15 in 10 ml Dioxan wurden 1.0 ml Triäthylamin und bei 80°C tropfenweise 1.0 ml 2d in 5 ml Dioxan gegeben und das Gemisch noch 4 h bei 80°C weitererhitzt. Die gebildeten Kristalle wurden abgesaugt und mit Äther gewaschen. Ausb. 1.5 g (quantitat.) vom Schmp. 348°C (aus Dioxan/Wasser) (Lit.<sup>5)</sup>: schmilzt nicht bis 320°C). Für die Analyse wurde das Produkt 2 d bei 150°C/14 Torr getrocknet.

$C_9H_6N_4O_2$  (202.2) Ber. C 53.46 H 2.99 N 27.72  
Gef. C 53.0 H 2.99 N 27.6 Mol.-Masse 202

[335/73]