

## Ungewöhnlicher Verlauf der Reaktion von $\alpha$ -Acyl- $\gamma$ -butyrolactonen mit 2-(2,6-Dihalogenphenylimino)imidazolidinen

Helmut Stähle<sup>a\*</sup>, Herbert Köppe<sup>a</sup>, Helmut Daniel<sup>a</sup>, Karl-Heinz Pook<sup>a</sup>, Hans-Joachim Förster<sup>a</sup>, Hans-Jürgen Hecht<sup>b</sup> und Wolfgang Steglich<sup>c</sup>

C. H. Boehringer Sohn, Hauptabteilung Forschung,  
Postfach 200, D-6507 Ingelheim/Rhein<sup>a</sup>,

Arbeitsgruppe Röntgenstrukturanalyse der Universität Würzburg,  
Am Hubland, D-8700 Würzburg<sup>b</sup>, und

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,  
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1<sup>c</sup>

Eingegangen am 17. Dezember 1979

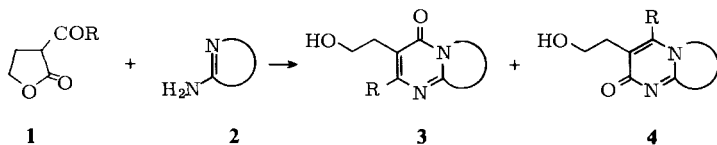
$\alpha$ -Acyl- $\gamma$ -butyrolactone **1** liefern beim Erhitzen mit 2-(2,6-Dihalogenphenylimino)imidazolidinen **5** in HMPT unerwartet in geringen Ausbeuten 7-Halogen-2,6-dihydro-4-alkyl-5,6-ethano-1*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]benzimidazole **7**, deren Struktur durch die spektroskopischen Daten, Abbaueversuche und eine Röntgenstrukturanalyse abgeleitet wird. Der mögliche Bildungsweg dieser Verbindungen wird diskutiert.

### Unusual Course of the Reaction of $\alpha$ -Acyl- $\gamma$ -butyrolactones with 2-(2,6-Dihalogenphenylimino)imidazolidines

Heating of  $\alpha$ -acyl- $\gamma$ -butyrolactones **1** with 2-(2,6-dihalogenphenylimino)imidazolidines **5** in HMPT unexpectedly leads to 7-halogeno-2,6-dihydro-4-alkyl-5,6-ethano-1*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]benzimidazoles **7** in low yields. The structures of **7** are derived from spectroscopic data, oxidative degradation to benzimidazole derivative **9** and an X-ray structure analysis. A possible pathway for the formation of **7** is discussed.

### A. Reaktion von $\alpha$ -Acyl- $\gamma$ -butyrolactonen mit 2-(2,6-Dihalogenphenylimino)imidazolidinen

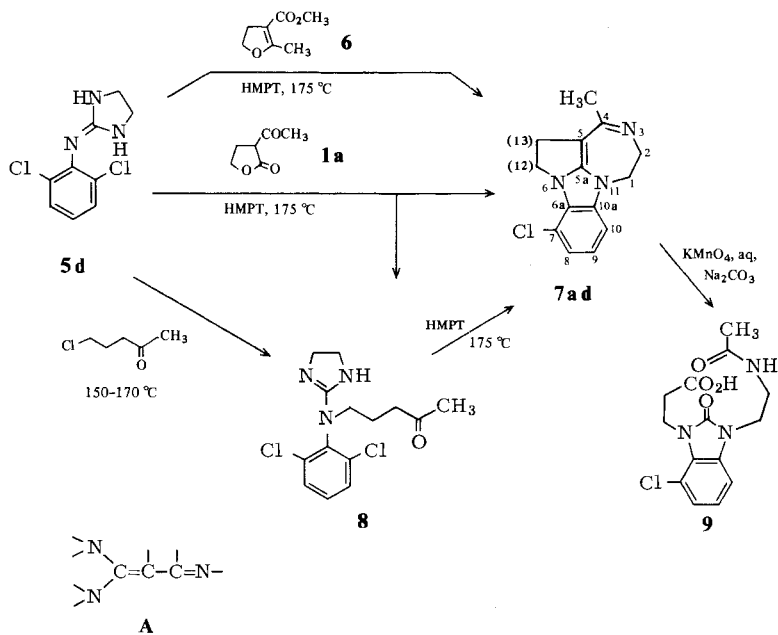
Reaktionen von  $\alpha$ -Acyl- $\gamma$ -butyrolactonen **1** mit Bisnucleophilen wie den ein Amidin-system enthaltenden 2-Aminoheterocyclen **2** führen in der Regel zu den anellierten Heterocyclen **3** bzw. **4**<sup>1)</sup>.



Bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Acetyl- $\gamma$ -butyrolacton (**1a**) mit 2-(2,6-Dichlorphenylimino)imidazolidin (**5d**)<sup>2)</sup> war eine vergleichbare Reaktion nicht zu beobachten, und erst nach mehrstündigem Erhitzen der Komponenten in Hexamethylphosphorsäuretriamid

(HMPT) kristallisierte mit 5% Ausbeute das blaßgelbe Hydrochlorid einer Base  $C_{14}H_{14}ClN_3$  aus. Aus der Mutterlauge konnten noch geringe Mengen eines Ketons **8** isoliert werden, das bei weiterem Erhitzen in HMPT quantitativ in die vorgenannte Verbindung überging.

Die Konstitution von **8** ist im Einklang mit den spektroskopischen Daten und wird durch eine unabhängige Synthese aus **5d** und 5-Chlor-2-pentanon bewiesen.



Die Base  $C_{14}H_{14}ClN_3$  enthält nach dem  $^1H$ -NMR-Spektrum ( $CD_3OD$ ) neben einer Methylgruppe ( $\delta = 2.21$ ) und einem 1,2,3-trisubstituierten Benzolkern zwei  $CH_2CH_2$ -Gruppierungen, von denen eine ein scharfes  $A_2M_2$ -System ergibt, die andere aber infolge der temperaturabhängigen Linienverbreiterung einem konformativ beweglichen Ringsystem zugeordnet werden muß<sup>3</sup>). Bereits unter den NMR-Bedingungen findet H/D-Austausch der Methylprotonen statt, so daß die Methylgruppe an einer  $C=N$ -Doppelbindung sitzen dürfte<sup>4</sup>). Den entscheidenden Strukturhinweis liefert das  $^{13}C$ -NMR-Spektrum, das neben den Signalen für die genannten Gruppierungen solche bei  $\delta = 86.0$ ,  $155.8$  und  $157.9$  zeigt, die einer Partialstruktur **A** zugeschrieben werden müssen. Das Signal des mittleren Kohlenstoffatoms (C-5) wird durch den elektronenliefernden Einfluß der geminalen Stickstoffatome (N-6, N-11) stark hochfeldverschoben analog dem entsprechenden Signal in  $\beta$ -Enaminoketonen<sup>5</sup>). Berücksichtigt man, daß die konformativ bewegliche  $CH_2CH_2$ -Gruppierung eine Brücke zwischen zwei N-Atomen bildet ( $\delta_{CH_2} = 44.9, 48.3$ ), die starre Einheit dagegen an einem N- und einem C-Atom sitzt ( $\delta_{CH_2} = 47.6, 31.4$ ), so ergibt sich unter Berücksichtigung der Stellung der Methylgruppe für die Base die Formel **7ad**. Wie ein Molekülmodell lehrt, verfügt der 7-Ring über eine erhebliche Flexibilität, während die Konformation des 5-Ringes festgelegt ist. Bei

der Oxidation mit Kaliumpermanganat liefert **7ad** eine Carbonsäure, deren spektroskopische Daten mit der Konstitution **9** vereinbar sind.

Die Bildung von Verbindungen des Typs **7** wird auch bei Ersatz der Chloratome in **5d** gegen Brom beobachtet, ohne daß dabei eine Verbesserung der Ausbeuten eintritt. Ersetzt man in **1a** den Acetylrest gegen andere Gruppen ( $C_2H_5CO$ ,  $n-C_3H_7CO$ ), so lassen sich Homologe von **7ad** darstellen. Ihre Eigenschaften sind im experimentellen Teil zusammengefaßt.

Da 2,6-Dihydro-5,6-ethano-1*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]benzimidazole **7** bisher noch nicht beschrieben worden sind und eine alternative Formel<sup>6)</sup> für  $C_{14}H_{14}ClN_3$  mit Sicherheit ausgeschlossen werden sollte, haben wir von **7ad** · HCl eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt.

## B. Röntgenstrukturanalyse von **7ad**

Die Substanz **7ad** kristallisiert, wie Weissenbergaufnahmen zeigten, in der monoclinen Raumgruppe  $P2_1/n$ . Die Kristalle wurden durch Eindunsten einer wäßrigen Lösung erhalten. Die Dimension der Kristalle betrug etwa  $0.6 \times 0.4 \times 0.1$  mm. Die Kristalldaten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1. Kristallographische Daten

$C_{14}H_{14}ClN_3 \cdot 2H_2O \cdot HCl$	
Raumgruppe	monoclin $P2_1/n$
Gitterkonstante	$a = 972.0(4)$ pm $c = 2105.8$ (6) pm
	$b = 765.6(4)$ pm $\beta = 92.44(2)^\circ$
Zellvolumen	$V = 1566 \cdot 10^6$ pm <sup>3</sup>
Wellenlänge	Ni gefilterte Cu- $K_\alpha$ -Strahlung, $\lambda = 1.5418$ Å
lin. Absorptionskoeffizient $\mu$	$= 37.9$ cm <sup>-1</sup> (Cu- $K_\alpha$ )
gemessene Reflexe	2639 mit $4.0^\circ \leq \theta \leq 65.0^\circ$
Reflexe mit Intensität $I < 2\sigma$	124

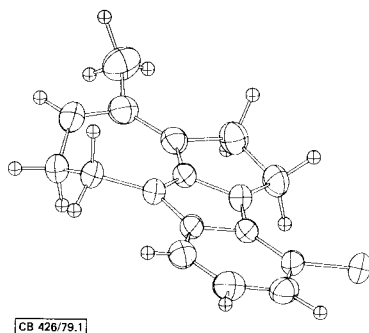


Abb. 1. ORTEP<sup>11)</sup>-Zeichnung des Moleküls **7ad**

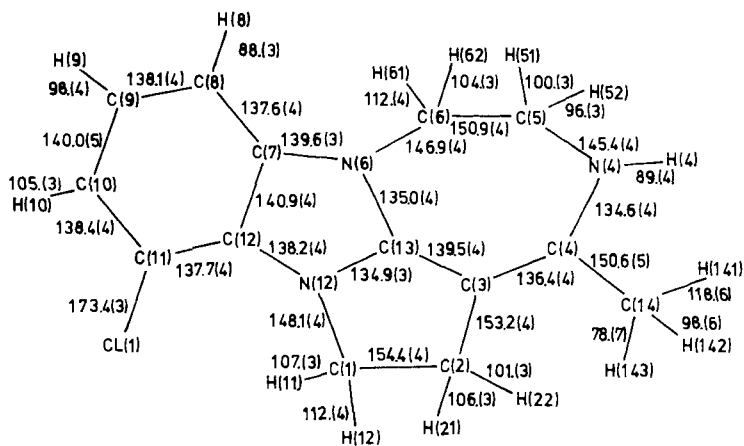
Die Gitterkonstantenbestimmung und Intensitätsmessungen wurden mit einem STOE-Einkristalldiffraktometer durchgeführt. Die Lösung der Struktur gelang nach den direkten Methoden mit dem Programm MULTAN<sup>7)</sup>. Zu den anschließenden Verfeinerungsrechnungen wurden die Programme des XRAY 76 Systems<sup>8)</sup> benutzt. Wasserstoffatome wurden aus Differenz-Fourier-Synthesen bestimmt und mit einem isotropen Temperaturfaktor verfeinert, alle übrigen Atome

wurden mit anisotropen Temperaturfaktoren gerechnet. Eine Absorptionskorrektur wurde nicht durchgeführt. Nach Konvergenz der Verfeinerungen betrug der  $R$ -Wert 0.043 ( $R = (\Sigma | |F_o| - |F_c| |) / \Sigma |F_o|$ ), die abschließende Differenz-Fourier-Karte zeigte eine maximale Restelektronendichte von  $0.3 \text{ e}/\text{\AA}^3$  in der Nähe der Chloratome. Die erhaltenen Atomparameter sind in Tab. 2 zusammengestellt, eine Liste der beobachteten und berechneten Strukturamplituden kann von den Verfassern erhalten werden.

Tab. 2. Atomparameter und Temperaturfaktoren von **7ad**  
 Anisotroper Temperaturfaktor:  $t_{\text{an}} = \exp(-2\pi^2(u_{11}h^2a^{*2} + u_{22}k^2b^{*2} + u_{33}l^2c^{*2} + 2u_{12}hka^*b^* + u_{13}hla^*c^* + u_{23}klb^*c^*))$ , isotroper Temperaturfaktor:  $t_{\text{iso}} = \exp(-2\pi^2u(2\sin\theta/\lambda)^2)$ . Standardabweichungen in Klammern

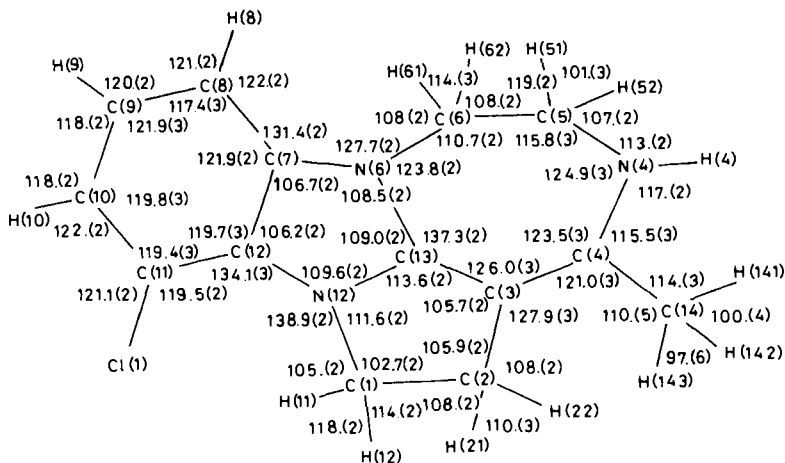
Atom	x	y	z	$u_{11}$	$u_{22}$	$u_{33}$	$u_{12}$	$u_{13}$	$u_{23}$
Cl 1	.33179(7)	.9042(1)	.48083(4)	2.92(3)	5.20(5)	8.47(6)	-.78(3)	.98(4)	-.70(4)
Cl 2	.36151(8)	.3502(1)	.33164(4)	3.83(4)	5.33(5)	6.64(5)	-.63(4)	.31(3)	-.32(4)
C 1	.1165 (3)	.7229(4)	.3670 (1)	4.0 (2)	5.7 (2)	4.8 (2)	.0 (1)	1.5(1)	-.4 (2)
C 2	.0111 (3)	.6259(5)	.3229 (1)	4.6 (2)	5.9 (2)	4.3 (2)	.3 (2)	.6 (1)	-.1 (2)
C 3	-.1188 (3)	.6059(4)	.3609 (1)	3.7 (1)	3.9 (2)	4.2 (2)	.4 (1)	-.1 (1)	-.0 (1)
C 4	-.2395 (3)	.5263(4)	.3425 (1)	4.6 (2)	4.1 (2)	4.6 (2)	.4 (1)	-.9 (1)	.2 (1)
N 4	-.3505 (3)	.5216(4)	.3785 (1)	3.5 (1)	5.2 (2)	6.0 (2)	-.7 (1)	-.7 (1)	-.5 (1)
C 5	-.3745 (3)	.6390(4)	.4312 (2)	2.9 (1)	4.2 (2)	6.6 (2)	.1 (1)	.0 (1)	-.1 (2)
C 6	-.2821 (3)	.6135(4)	.4899 (1)	2.9 (1)	3.9 (2)	5.6 (2)	-.5 (1)	.8 (1)	-.1 (1)
N 6	-.1416 (2)	.6738(3)	.4788 (1)	2.7 (1)	3.6 (1)	4.1 (1)	-.2 (1)	.4 (1)	-.0 (1)
C 7	-.0469 (3)	.7471(3)	.5229 (1)	2.9 (1)	2.9 (1)	4.4 (2)	.0 (1)	-.1 (1)	.3 (1)
C 8	-.0564 (3)	.7850(4)	.5864 (1)	4.2 (2)	4.2 (2)	4.3 (2)	.1 (1)	.3 (1)	.4 (1)
C 9	.0575 (3)	.8587(4)	.6173 (2)	5.4 (2)	4.6 (2)	4.4 (2)	.4 (1)	-.8 (1)	.1 (1)
C 10	.1781 (3)	.8954(4)	.5858 (2)	4.5 (2)	3.7 (2)	5.6 (2)	.0 (1)	-.1.2(1)	-.1 (1)
C 11	.1852 (3)	.8573(4)	.5218 (1)	2.8 (1)	3.2 (1)	6.0 (2)	.0 (1)	.0 (1)	.2 (1)
C 12	.0731 (3)	.7833(3)	.4899 (1)	2.9 (1)	3.0 (1)	4.5 (2)	.3 (1)	.1 (1)	.1 (1)
N 12	.0464 (2)	.7291(3)	.4280 (1)	2.9 (1)	3.8 (1)	4.2 (1)	-.1 (1)	.5 (1)	-.1 (1)
C 13	-.0832 (3)	.6663(3)	.4219 (1)	3.0 (1)	3.1 (1)	4.3 (1)	-.2 (1)	.2 (1)	-.1 (1)
C 14	-.2549 (4)	.4326(5)	.2797 (2)	7.3 (2)	6.7 (2)	5.2 (2)	-.8 (2)	-.1.5(2)	-.8 (2)
O 1	.3938 (3)	.7138(4)	.2591 (1)	6.9 (2)	8.4 (2)	8.1 (2)	-.5 (2)	-.4 (1)	2.7 (2)
O 2	.5152 (3)	.9744(4)	.3443 (1)	7.5 (2)	7.9 (2)	8.3 (2)	.8 (2)	-.2.0(1)	.7 (2)
H 11	.206 (3)	.644 (4)	.376 (1)	6. (1)					
H 12	.133 (3)	.862 (5)	.353 (2)	7. (1)					
H 21	.054 (3)	.502 (4)	.312 (1)	6. (1)					
H 22	-.016 (3)	.691 (5)	.282 (2)	7. (1)					
H 4	-.427 (4)	.475 (5)	.361 (2)	8. (1)					
H 51	-.368 (3)	.761 (4)	.416 (1)	5.0 (9)					
H 52	-.471 (3)	.633 (4)	.440 (1)	5.6 (9)					
H 61	-.275 (3)	.473 (5)	.504 (1)	6. (1)					
H 62	-.317 (3)	.696 (5)	.525 (2)	7. (1)					
H 8	-.132 (4)	.765 (5)	.607 (2)	6. (1)					
H 9	.058 (3)	.880 (5)	.663 (2)	7. (1)					
H 10	.263 (3)	.943 (4)	.613 (1)	5.8 (9)					
H 141	-.291 (6)	.286 (8)	.284 (2)	17. (2)					
H 142	-.334 (6)	.483 (8)	.256 (2)	16. (2)					
H 143	-.199 (8)	.46 (1)	.257 (3)	22. (3)					
H 011	.326 (4)	.750 (5)	.243 (2)	10. (1)					
H 012	.380 (5)	.609 (7)	.278 (2)	11. (2)					
H 021	.466 (3)	.912 (4)	.325 (1)	5.5 (9)					
H 022	.463 (5)	1.096 (8)	.347 (2)	16. (2)					

Wie in Abb. 1 dargestellt, bestätigt die Strukturanalyse die Formel **7ad**; die ermittelten Bindungslängen und -winkel sind in Abb. 2 und 3 dargestellt. Aus den Bindungslängen kann auf eine Delokalisierung der Doppelbindungen N(4)–C(4) und



CB 426/79.2

Abb. 2. Bindungslängen von **7ad** in pm



- |                                   |                                |                               |
|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| C(5) – C(6) – H(61) : 112.(2)     | N(12) – C(1) – H(12) : 106.(2) | C(3) – C(2) – H(21) : 111.(2) |
| N(6) – C(6) – H(62) : 105.(2)     | C(2) – C(1) – H(11) : 111.(2)  | N(4) – C(5) – H(51) : 108.(2) |
| C(4) – C(14) – H(142) : 108.(3)   | C(1) – C(2) – H(22) : 114.(2)  | C(6) – C(5) – H(52) : 113.(2) |
| H(141) – C(14) – H(143) : 125.(6) |                                |                               |

CB 426/79.3

Abb. 3. Bindungswinkel von **7ad** (Grad)

C(3)–C(13)<sup>\*)</sup> geschlossen werden. Im vorliegenden Hydrochlorid erhält dabei die Bindung C(3)–C(4) mit 136.4(4) gegenüber C(3)–C(13) mit 139.5(4) pm einen höheren Doppelbindungscharakter, während gleichzeitig die Bindungen C(4)–N(4), C(13)–N(6) und C(13)–N(12) im Rahmen der Standardabweichungen übereinstimmende Werte zeigen. Der Mittelwert dieser Bindungen ist mit 134.8 pm in Übereinstimmung mit den Standardwerten<sup>9)</sup> von 132–135 pm für partielle C–N-Doppelbindungen und ist vergleichbar mit der entsprechenden Bindungslänge im Benzimidazol<sup>10)</sup>, während der ebenfalls dort gefundene Wert von 131 pm für eine stärker lokalisierte Doppelbindung hier nicht realisiert ist.

Das Molekül ist nahezu planar, die Ausgleichsebene durch das um C(3), C(4), N(4) verlängerte Benzimidazolssystem zeigt eine mittlere Abweichung der Atome von dieser Ebene von 4 pm und eine maximale von 8 pm an C(4), die maximale Abweichung der zur Berechnung der Ausgleichsebene nicht benutzten Atome beträgt 72 pm an C(5).

Im Kristallgitter sind die Moleküle verbunden durch ein Netz von Wasserstoffbrückenbindungen unter Einbeziehung von H(4) und des Chlorid-Ions, wie in Abb. 4 schematisch dargestellt. Die Chlorid-Ionen bilden hierbei mit 3H-Atomen des Kristallwassers und H(4) eine nahezu quadratische Pyramide mit Cl–H-Abständen von 220–250 pm, Cl–O-Abständen von 320–325 pm und Cl–N-Abständen von 321 pm. Zusätzlich besteht eine schwächere direkte Wasserstoffbrückenbindung zwischen den beiden Kristallwassern mit einem O–O-Abstand von 290 pm und einem O–H-Abstand von 214 pm, so daß sämtliche H-Atome des Kristallwassers an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind.

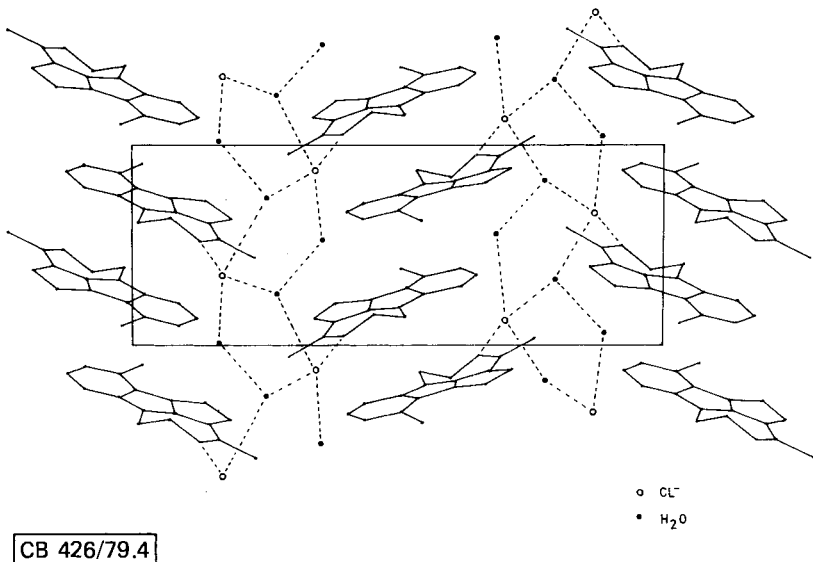
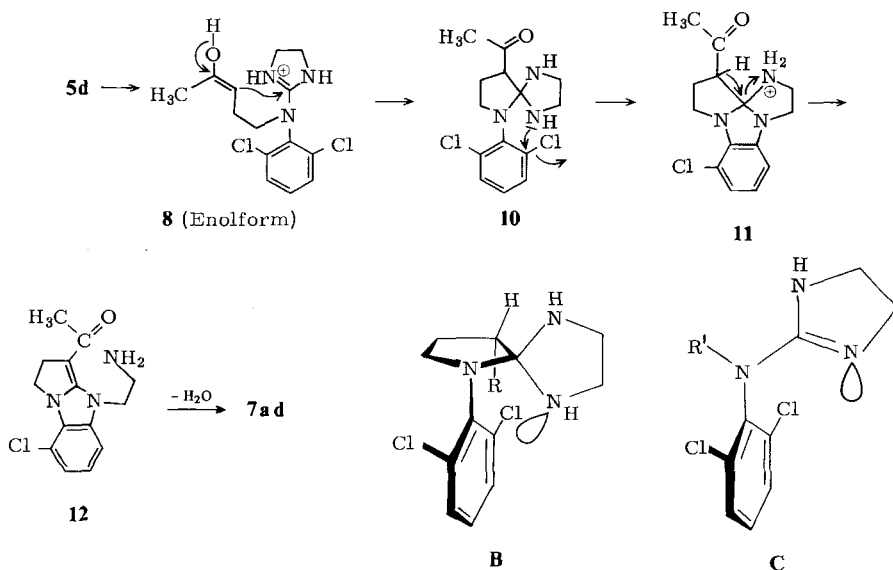


Abb. 4. Projektion der Gitterzelle von **7ad** in  $y$ - $z$ -Richtung

<sup>\*)</sup> Die Bezeichnung folgt der in den Abb. 2, 3 benutzten Atomnummerierung und weicht von der IUPAC-Bezeichnung ab.

### C. Zur Bildungsweise der 2,6-Dihydro-5,6-ethano-1*H*-[1,4]diazepino[1,7-*a*]-benzimidazole

Bei der Bildung von **7ad** aus **1a** und **5d** ist das Keton **8** offensichtlich ein Zwischenprodukt, da es während der Reaktion gebildet wird und beim Erhitzen in HMPT glatt in **7ad** übergeht. Für die Bildung von **8** ist eine Alkylierung des exocyclischen Iminostickstoffs in **5d** durch das  $\gamma$ -C-Atom des Lactonringes von **1a** nach einem  $A_{AL}2$ -Mechanismus anzunehmen<sup>12,13</sup>. Als Reaktionspartner könnte auch die aus **1a** durch eine Acyl-Lacton-Umlagerung<sup>1,14</sup> zu erwartende 4,5-Dihydro-2-methyl-3-furancarbonsäure dienen, deren Methylester **6** beim Erhitzen mit **5d** in HMPT tatsächlich **7ad** ergibt. Als weiterer Kandidat für die Alkylierung ist 5-Chlor-2-pentanon anzusehen, das durch Ringöffnung von **1a** durch die mit fortschreitender Umsetzung gebildeten Chlorid-Ionen und anschließende Decarboxylierung entstehen kann. Erhitzt man das zu **8** analoge 2-[(2,6-Dichlorphenyl)pentylamino]-2-imidazolin<sup>15</sup> unter vergleichbaren Bedingungen wie **8** in HMPT, so ist ionogenes Chlor nur in Spuren nachzuweisen, und das DC zeigt unveränderte Ausgangsverbindung. Dies macht eine intramolekulare Substitution des aromatischen Chlors durch die verdrehte Guanidinogruppe in **8** unwahrscheinlich. Wir nehmen daher an, daß zunächst eine intramolekulare Addition der Enolform von **8** an die protonierte Guanidinofunktion stattfindet, wobei das Orthocarbonsäure-triamid **10** entsteht. Wie Molekülmodelle zeigen, liegt ein Stickstoffatom im Imidazolidinring von **10** räumlich für die intramolekulare nucleophile aromatische Substitution so günstig, daß sich der Übergangszustand spannungsfrei ausbilden kann (**B**). Dagegen ist ein Angriff des Iminostickstoffs auf den aromatischen Ring in **8** nur unter erheblicher Winkeldeformation zu erreichen (**C**).



Das nach der Cyclisierung gebildete **11** erleidet dann eine säurekatalysierte  $\beta$ -Eliminierung der sekundären Aminfunktion zum vinylogenen Harnstoff **12**, der anschließend unter Wassersabspaltung in **7ad** übergeht.

Herrn *A. Reiner* danken wir für die gewissenhafte Durchführung der präparativen Arbeiten, den Herren *W. Pryss* und *H. Lesch* für ihre kritische Mitarbeit auf spektroskopischem Gebiet.

Herrn *R. Reinhardt* am Institut für Kristallographie der FU Berlin sei gedankt für Unterstützung bei den kristallographischen Arbeiten.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Tottoli (Firma W. Büchi), nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium der Firma C. H. Boehringer/Sohn. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 257. –  $^1\text{H}$ - (100 MHz) und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren (25.2 MHz): Gerät Varian XL-100/15. – Massenspektren: Varian MAT-CH 7 (70 eV; Direkteinlaßbedingungen). Hochoaufgelöstes Massenspektrum von **9**: AEI-MS 902 DS 30-Kombination.

Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel-G-Fertigplatten 60 F<sub>254</sub> (Fa. Merck); Fließmittel: A = Benzol/Dioxan/Ethanol/konz. Ammoniak (50:40:5:5)

B = Essigester/Isopropylalkohol/konz. Ammoniak (70:50:20)

C = sek.-Butylalkohol/85proz. Ameisensäure/Wasser (75:15:10)

Sprühreagenz: Iodplatinat<sup>16</sup>.

*7-Chlor-2,6-dihydro-4-methyl-5,6-ethano-1H-[1,4]diazepino[1,7-a]benzimidazol-monohydrochlorid (7ad-HCl)*

a) Aus der Umsetzung von **1a** mit **5d**: 11.5 g (50 mmol) 2-(2,6-Dichlorphenylimino)-imidazolidin (**5d**)<sup>2)</sup> werden zusammen mit 17.5 g (137 mmol)  $\alpha$ -Acetyl- $\gamma$ -butyrolacton (**1a**) in 50 ml HMPT 4 h im Ölbad unter Rühren auf 175 °C erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wird der ausgeschiedene gelbliche Niederschlag abgesaugt, mit wenig kaltem HMPT und Ether gewaschen und getrocknet. Die Mutterlauge dient zur Gewinnung von **8** (s. u.). Ausb. (**7ad-HCl**) 0.75 g (5.0%), Schmp. 335–336 °C. –  $R_F$  (Fließmittel C): 0.27.

$^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2.21 (s, CH<sub>3</sub>); 3.54 und 4.78 (2 t,  $J$  = 8 Hz, 12-, 13-H); 3.90 und 4.44 (breit<sup>17</sup>, 1-, 2-H); 7.35–7.80 (m, 3 arom. H). –  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $^{12}\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 19.7 (CH<sub>3</sub>); 31.4 (C-13); 44.9 und 48.3 (C-2 und C-1) (temperaturabhängige Verbreiterung nachgewiesen); 47.6 (C-12); 86.0 (C-5); 110.7 (C-10); 117.4 (C-7); 125.6 (C-8 und C-9); 127.8 und 138.3 (C-6a und C-10a); 155.8 (C-5a)<sup>18)</sup>; 157.9 (C-4). – IR (Nujol): 1605 (C=N), 1620 cm<sup>-1</sup> (C=C).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> · HCl (296.2) Ber. C 56.76 H 5.11 Cl 23.94 N 14.19  
Gef. C 56.68 H 5.08 Cl 23.62 N 13.77

Die Base erhält man, indem man die wäßrige Lösung des Hydrochlorids mit kalter verd. Natronlauge alkalisiert und die alkalische Lösung mit Chloroform extrahiert. Schmp. 132–135 °C. –  $^1\text{H}$ -NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  = 2.18 (s, CH<sub>3</sub>); 3.48 und 4.72 (2 t,  $J$  = 8 Hz, 12-, 13-H); 3.83 und 4.30 (AA'BB'; 1-, 2-H); 7.30–7.70 (m, 3 arom. H). – MS: M<sup>+</sup>  $m/e$  = 259, – CH<sub>3</sub> 244, – CH<sub>3</sub>CNH 217.

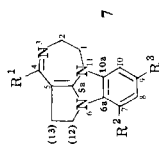
C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub> (259.7) Ber. C 64.74 H 5.44 Cl 13.65 N 16.18  
Gef. C 63.83 H 5.30 Cl 14.02 N 15.66

b) Durch Erhitzen von **8** in HMPT: 0.10 g **8** (Herstellung s. u.) werden in 1 ml HMPT im Ölbad auf 175 °C erhitzt. Bereits nach ca. 30 min ist im DC nach Besprühen mit Iodplatinat der blaue Fleck von **7ad** sichtbar. Nach ca. 2 h Erhitzen ist Keton **8** quantitativ zu **7ad** cyclisiert (DC-Kontrolle mit authentischem Material). Nach Isolierung ( $\rightarrow$  **7ad-HCl**) erweist sich die so hergestellte Verbindung als identisch mit dem unter a) beschriebenen Hydrochlorid (NMR). Schmp. und Misch.-Schmp. 333–335 °C.

c) Durch Reaktion von **5d** mit **6**: 2.3 g (10 mmol) **5d** werden zusammen mit 3.5 g (25 mmol) 4,5-Dihydro-2-methyl-3-furancarbonsäure-methylester (**6**)<sup>20)</sup> in 10 ml HMPT unter Rühren im



Tab. 3. Ausgangskomponenten (I und 5), Ausbeuten, Schmelzpunkte und Analysen der Ethano-diazepino-benzimidazol-Salze 7



7	Ausgangskomponenten (I und 5)	Ausgangsmaterialien 1: $\alpha$ -Acyl- rest	5: Aromaten- substitution	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N		
7	-2,6-dihydro-5,6-ethano-1 <i>H</i> -[1,4]-diazepino[1,7- <i>a'</i> ]-benzimidazol	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>				
7ae	7-Brom-4-methyl-(Hydrobromid)	CH <sub>3</sub>	Br	H	2,6-Br <sub>2</sub>	313–316 2.2	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrN <sub>3</sub> · HBr (385.1)	Ber. 43.66 3.93 10.91 Gef. 44.07 3.90 10.93
7af	9-Brom-7-chlor-4-methyl-(Hydrochlorid)	CH <sub>3</sub>	Cl	Br	4-Br-2,6-Cl <sub>2</sub>	332–334 1.0	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrClN <sub>3</sub> · HCl (375.1)	Ber. 44.83 3.76 11.20 Gef. 44.45 3.70 10.80
7bd	7-Chlor-4-ethyl-(Hydrochlorid)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	H	2,6-Cl <sub>2</sub>	327–329 2.2	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> · HCl (310.2)	Ber. 58.07 5.52 13.55 Gef. 57.92 5.82 13.38
7ce	7-Brom-4-propyl-(Hydrobromid)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Br	H	2,6-Br <sub>2</sub>	297–299 7.4	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> BrN <sub>3</sub> · HBr (413.2)	Ber. 46.51 4.64 10.17 Gef. 46.90 4.83 10.12
7cd	7-Chlor-4-propyl-(Hydrochlorid)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Cl	H	2,6-Cl <sub>2</sub>	318–321 6.2	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> · HCl (324.3)	Ber. 59.27 5.91 12.96 Gef. 58.81 5.84 12.93

Ölbad auf 175 °C erhitzt. Nach ungefähr 1.5 h ist im DC nach Besprühen mit Iodplatinat der charakteristische blaue Fleck von **7ad** erkennbar, welcher im Verlauf weiterer Stunden an Intensität zunimmt (DC-Kontrolle mit authentischem Material in den Fließmittelsystemen A, B und C).

Analog der unter a) beschriebenen Vorschrift wurden weitere, in Tab. 3 zusammengestellte Ethano-diazepino-benzimidazole **7** synthetisiert.

*5-[2,6-Dichlorphenyl](2-imidazolin-2-yl)amino]-2-pentanon (8)*

a) *Durch Umsetzung von 1a mit 5d*: Die Mutterlauge von **7ad**-HCl (nach a)) wird i. Vak. eingengt und der zähe Rückstand zur Entfernung von HMPT mit Ether digeriert. Nach Dekantieren der organischen Phase wird in 150 ml Wasser aufgenommen und die Lösung nach Aussalzen (NaCl) mit Chloroform mehrmals extrahiert. Die Chloroformextrakte werden über Drierite getrocknet, und das Chloroform wird i. Vak. abgezogen. Als Rückstand verbleiben 1.8 g noch verunreinigtes **8**. Zur weiteren Reinigung wird an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Aktivitätsstufe 3 neutral) mit Chloroform als Elutionsmittel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen (DC-Kontrolle) werden i. Vak. eingengt. Ausb. 0.70 g (4.4%), Schmp. 102 – 105 °C, R<sub>F</sub> (Fließmittel C) 0.5.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD), als Hydrochlorid gemessen (in der Base erfolgt autokatalytisch H/D-Austausch): δ = 1.98 (m; β-ständiges CH<sub>2</sub>); 2.66 (t, J = 6.4 Hz, COCH<sub>2</sub>); 3.75 (t, J = 8.2 Hz, CH<sub>2</sub>); 2.19 (s, COCH<sub>3</sub>); 3.92 (s, breit, 4H Imidazolin); 7.50–7.92 (m; 3 arom. H). – IR (Nujol): 1600 (C=N), 1705 (C=O), 3150 cm<sup>-1</sup> (NH).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O (314.2) Ber. C 53.52 H 5.46 Cl 22.57 N 13.37  
Gef. C 53.46 H 5.29 Cl 21.90 N 13.72

b) *Durch Umsetzung von 5d mit 5-Chlor-2-pentanon*: 4.6 g (20 mmol) **5d** werden zusammen mit 2.6 g (22 mmol) 5-Chlor-2-pentanon<sup>21)</sup> im Ölbad unter Rühren auf 150 °C erwärmt. Bei dieser Temp. setzt eine exotherme Reaktion mit Temperaturanstieg bis auf 170 °C ein. Nach Beendigung der Reaktion läßt man abkühlen und löst das Reaktionsgemisch in 1 N HCl. Die salzsaure Lösung wird zur Reinigung mit Ether extrahiert und anschließend mit NaOH alkalisiert. Sodann schüttelt man hintereinander mit Ether und Chloroform aus, trocknet die vereinigten Extrakte über Drierite und engt i. Vak. ein. Zur Abtrennung von Ausgangsmaterial wird der Rückstand mit Ether behandelt, worauf sich **5d** abscheidet, welches durch Absaugen entfernt wird. Im Filtrat befindet sich **8**. Zur weiteren Abtrennung von Verunreinigungen wird es nach Aufnahme in wäßriger Salzsäure bei aufsteigenden pH-Werten (Alkalisieren mit 2 N NaOH) fraktioniert mit Ether und Chloroform extrahiert (DC-Kontrolle). Die DC-einheitlichen Extrakte werden vereinigt, über Drierite getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 0.55 g (5.8%), Schmp. 107 – 109 °C, R<sub>F</sub> (Fließmittel C) 0.5. In den NMR- und IR-Spektren erweist sich die so hergestellte Verbindung als identisch mit nach a) hergestelltem **8**.

*Kaliumpermanganat-Oxidationsprodukt von 7ad-HCl: 3-[2-(Acetylamino)ethyl]-7-chlor-2,3-dihydro-2-oxo-1-H-benzimidazol-1-propansäure (9)*: Zur Lösung von 22.5 g Kaliumpermanganat und 10.2 g Natriumcarbonat in 540 ml Wasser werden unter Rühren 7.5 g (25 mmol) **7ad**-HCl gegeben. Durch die schwache exotherme Reaktion erwärmt sich die Reaktionsmischung auf ca. 35 °C. Bereits nach kurzer Zeit ist die Umsetzung beendet (Verschwinden der Permanganat-Farbe). Man rührt noch einige Zeit nach und saugt das gebildete Mangandioxid ab. Das hellgelbe Filtrat wird hierauf mit 50proz. Schwefelsäure angesäuert und über Aktivkohle gereinigt. Nach Aussalzen (NaCl) scheidet sich aus der klaren Lösung eine weiße, amorphe Substanz aus, welche abgesaugt, mehrmals mit Eiswasser und Ether gewaschen und getrocknet wird. Ausb. 1.2 g (15%), Schmp. 216.5 – 218.5 °C (aus Dioxan), R<sub>F</sub> (Fließmittel B) 0.4.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ = 1.84 (s, COCH<sub>3</sub>); 2.78 und 4.52 (2 t, J = 8 Hz, je 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO); 3.50 und 4.02 (2 t, J = 6 Hz, je 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 7.10 (s, 3 arom. H). – <sup>1</sup>H-NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 1.68 (s, COCH<sub>3</sub>); 2.62 und 4.33 (2 t, J = 8 Hz, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 3.22

(breit) und 3.88 (t,  $J = 6$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 7.1 (m, eng, 3 arom. H); 7.92 (t,  $J = 6$  Hz, NH); ( $\text{CO}_2\text{H}$  im HOD-Signal). – IR (Nujol): 3360 (NH), 1720 (CO, (Carboxyl)), 1694 ( $\text{NCOCH}_3$ ),  $1615\text{ cm}^{-1}$  (N–CO–N und C=C–Aryl). – Hoचाуflösungs-MS:  $\text{M}^+ m/e = 325.0828$  (ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$  325.0821),  $-\text{CH}_3\text{CONH}_2$  266.0458 (ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$  266.0464), 194.0246 (ber. für  $\text{C}_9\text{H}_7^{35}\text{ClN}_2\text{O}$  194.0258).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_4$  (325.7)    Ber. C 51.63 H 4.95 Cl 10.89 N 12.90 O 19.65  
    Gef. C 52.02 H 4.86 Cl 10.43 N 12.37 O 20.24

*Versuch der intramolekularen Cyclisierung von 2-[(2,6-Dichlorphenyl)pentylamino]-2-imidazolins durch Erhitzen in HMPT:* Die Lösung von 0.5 g des Imidazolins<sup>15)</sup> (1.7 mmol) in 5 ml HMPT wird im Ölbad innerhalb von 45 min auf 175 °C hochgeheizt und bei dieser Temp. 4 h belassen. Das hierauf angefertigte DC zeigt unveränderte Ausgangsverbindung.

## Literatur

- 1) H.-J. Willenbrock, H. Wamhoff und F. Korte, Liebigs Ann. Chem. **1973**, 103.
- 2) K.-H. Pook, H. Stähle und H. Daniel, Chem. Ber. **107**, 2644 (1974); **5d** ist das Antihypertensivum Clonidin (Catapresan®); vgl. P. B. M. W. M. Timmermans, W. Hoefke, H. Stähle und P. A. van Zwielen, Prog. Pharmacol. **1980** (im Druck).
- 3) W. Tochtermann, Chimia **26**, 565 (1972).
- 4) T. J. Batterham, D. J. Brown und M. N. Paddon-Row, J. Chem. Soc. B **1967**, 171.
- 5) F. W. Wehrli und T. Wirthlin, in: Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra, S. 177, Heyden & Son Ltd., London 1976.
- 6) C. H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, japanisch veröffentl. Pat.-Anmeldung Nr. 79 019 998 (9. 7. 1977/15. 2. 1979) [Referiert in: Central Patents Index, Section B: Farm-doc B18 (June 27, 1979), Ref.-Nr. 71]: Die dort angegebene Formel ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entsprechend Formel **7ad** zu revidieren.
- 7) P. Main, M. M. Woolfson und G. Germain, MULTAN, University of York Printing Unit, York, Version 1975.
- 8) XRAY 76, ed. J. M. Stewart, University of Maryland, Technical Report TR 442.
- 9) Int. Tables for X-ray Crystallography, The Kynoch Press, Birmingham 1969.
- 10) A. Escande und J. L. Galigne, Acta Crystallogr., Sect. B **30**, 1647 (1974).
- 11) C. K. Johnson, ORTEP, Oak Ridge Nat. Lab., Tennessee, 1965, Reprot ORNL-3794.
- 12) E. H. Ingold und C. K. Ingold, J. Chem. Soc. **1932**, 756.
- 13) D. Liotta und H. Santiesteban, Tetrahedron Lett. **1977**, 4369.
- 14) H. Wamhoff und F. Korte, Synthesis **1972**, 151.
- 15) C. H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, (Erf. H. Stähle, H. Köppe, W. Kummer und W. Hoefke) D.O.S. 2259160 (2. 12. 1972/6. 6. 1974) [Chem. Abstr. **81**, 63 628 d (1974)].
- 16) E. Schlittler und J. Hohl, Helv. Chim. Acta **35**, 40 (1952).
- 17) Bei 90–110 °C in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ : scharfes  $\text{A}_2\text{B}_2$ -System.
- 18) Für Zuordnung  $^{13}\text{C}$ -markiert. Das für die Herstellung von  $^{13}\text{C}$ -**7ad** verwendete  $^{13}\text{C}$ -**5d** wurde in Analogie zu  $^{14}\text{C}$ -**5d** synthetisiert<sup>19)</sup>.
- 19) M. Stiasni und H. Stähle, J. Labelled Compd. **14**, 51 (1978).
- 20) F. Korte und H. Machleidt, Chem. Ber. **90**, 2137 (1957).
- 21) F. Korte und K. H. Büchel, Chem. Ber. **92**, 877 (1959).