

## Hexaazapolycyclen durch selektive Multimethylierungen mit Dichlormethan und Base oder mit Urotropin

Gerd Kaupp und Klaus Sailer

Oldenburg, Fachbereich Chemie - Organische Chemie I - der Universität

Eingegangen am 04. Mai bzw. 29. August 1995

### Hexaazapolycycles by Selective Multimethylenations with Dichloromethane and Base or with Hexamethylenetetramine

**Abstract.** Multiple methylenations of 2-aminomethylbenzimidazole with dichloromethane and methylamine or ammonia or with hexamethylenetetramine lead to highly selective formations of 6 new single bonds to give only a polycyclic bis-spiro-1,5-diazocin **2** or only a polycyclic spiro-1,3,6-triazonin **4** or only a polycyclic 1,3,6,8-tetrazecin derivative **6**. **4** and **6** may be equally well obtained starting with 2-chlo-

romethyl-benzimidazole. All of these selectively formed products are concave cryptands with 6 amino nitrogen atoms. No template metals are used in their syntheses. The reasons for the unusual changes in selectivity are investigated using semi-empirical PM3 calculations and mechanistic considerations. Experimental and spectroscopic details are given.

Konkave Azapolycyclen haben den Charakter von Cryptanden und sind seit langem Gegenstand umfangreicher Synthesebemühungen [1, 2]. Dabei fanden Methylierungen [3] noch keine Anwendung. Wir berichten jetzt über hochselektive Eintopfsynthesen isomerer Hexaazapolycyclen aus 2-Aminomethylbenzimidazol **1** wobei die Methylierungen sechs neue Einfachbindungen bilden und je nach den Reaktionsbedingungen zum überbrückten Diazocin-, Triazonin- oder Tetrazecin-Derivat führen, ohne daß Templateffekte bemüht werden müßten. Die Reaktionsbedingungen sind so schonend, daß in den Produkten die hydrolysierbaren Aminbindungen erhalten bleiben.

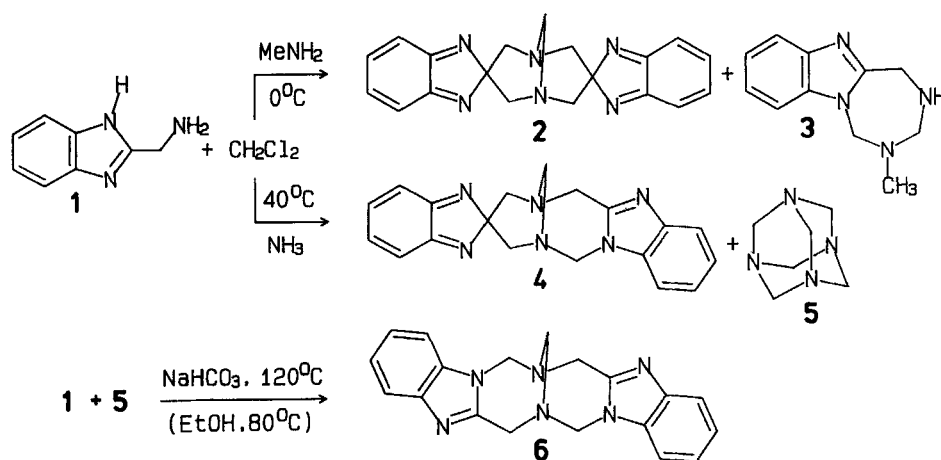
Läßt man auf 2-Aminomethylbenzimidazol bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , später bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , in Dichlormethan Methylamin einwirken, so wird neben **3** [3] und 1,3,5-Trimethylhexahydrotriazin das Bis-spiro-1,5-diazocin **2** isoliert. Die denkbare Fünfringbildung von **1** mit Dichlormethan konkurriert nicht [3]. Die Umsetzung von **1** (oder auch 2-Chlormethyl-benzimidazol) mit Dichlormethan und Ammoniak bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  im Druckgefäß führt zu isomerenreinem Spiro-1,3,6-triazonin **4**. Nur das axialsymmetrische 1,3,6,8-Tetrazecin **6** wird erhalten, wenn **1** (oder auch 2-Chlormethyl-benzimidazol) mit Urotropin **5** in Ethanol gekocht oder unter Zusatz von Natriumbicarbonat geschmolzen wird.

Die Konstitution der Produkte ergibt sich eindeutig aus den  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - (Tabelle 1) und Massenspektren. Bei **6** wird die Struktur zusätzlich durch saure Hydrolyse zu **1** gesichert, um die Möglichkeit der Bildung eines spiegelsymmetrischen 1,3,6,9-Tetrazecin-Isomers (analog **6**) auszuschließen, das hierbei (das nicht gefundene) Bis(benzimidazol-2-ylmethyl-)amin geben müßte.

Die isomerenfreie Bildung der Produkte **2**, **4**, **6** belegt ungewöhnliche Änderungen der Selektivität bei der Bildung heterocyclischer Acht-, Neun- und Zehnringe, obwohl die Reaktionsbedingungen nur geringfügig variiert wurden. Die Gründe dafür ergeben sich aus semiempirischen Energieberechnungen (Tabelle 1) und mechanistischen Erwägungen. Alle drei Hexaazapolycyclen **2**, **4**, **6** bilden in ihrer stabilsten Konformation (PM3) eine deutlich ausgeprägte Höhlung und sind damit potentielle konkave Komplexbildner wie in vergleichbaren Fällen [2, 4]. Das Isomer **6** ist stabiler als **4** und dieses stabiler als **2**: Das Bis-spirodiazocin **2** lagert sich thermisch ( $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) oder bei Kristallisationsversuchen (z.B. in Ethanol) durch 1,2-Wanderung (vgl. "1,5-Umlagerung" [5]) zu **4** um. Die Umwandlung von **4** zu **6** oberhalb  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  ist bereits von Zersetzungsreaktionen begleitet und führt vermutlich auch zum nicht isolierten spiegelsymmetrischen 1,3,6,9-Tetrazecin-Isomer. Dessen Fehlen bei den Synthesen von **2**, **4**, **6** ist ein

wichtiger Beleg für das ohnehin naheliegende Zwischenprodukt **7**, das kein spiegelsymmetrisches 1,3,6,9-Tetrazezin zuläßt, vgl. Schema 1.

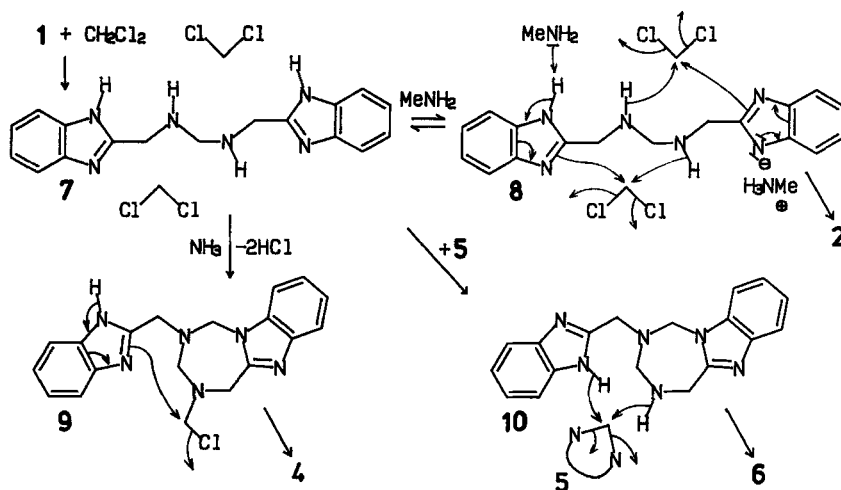
gezeigte Konformation ist auch  $1,8 \text{ kcal mol}^{-1}$  energieärmer als die bestmögliche Konformation von **9**, die zu **6** führen würde (dort Abstand potentiell ringschließen-



Die verhältnismäßig starke Base Methylamin wird **7** (weitgehend) zu **8** deprotonieren, so daß die Reaktion am Benzimidazol-C die erste 6-Ring-Bildung einleitet, worauf sich dann entsprechend der zweite 6-Ring in zwei Schritten zum überbrückten Bis-spirodiazocin **2** schließt, so wie dies die gebogenen Pfeile in **8** andeuten. Für die Bildung von **4** in wasserfreiem Ammoniak überwiegt die Nucleophilie der *sec*-Amin-N und danach eines Benzimidazol-N, so daß der chlormethylierte 7-Ring in **9** entsteht, woraus wie angedeutet kinetisch kontrolliert **4** erhalten wird. Abbildung 1 zeigt die energetisch minimalisierte (PM3) reaktionsbereite Konformation von **9** mit  $4,79 \text{ \AA}$  Abstand zwischen den ringschließenden Zentren  $\text{CH}_2\text{Cl}$  und C-2. Dieser ist deutlich kürzer als der  $\text{CH}_2\text{Cl}/\text{N-3}$ -Abstand ( $5,40 \text{ \AA}$ ). Die

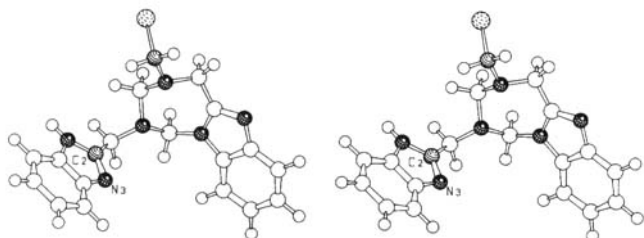
der  $\text{CH}_2\text{Cl}$  und N-3  $5,44 \text{ \AA}$ ). Das thermodynamisch kontrollierte Produkt **6** erhält man durch Einsatz des Methylierungsmittels Urotropin (vgl. [6]) unter verschärften Bedingungen. über **7** gebildetes **10** wird bei höherer Temperatur mit **5** (oder seinen Zersetzungsprodukten) wie schematisch angedeutet zu **6** methyliert. Damit sind die Reaktionsergebnisse verständlich.

Die hohen Selektivitäten beim Aufbau überbrückter Heterocyclen mittlerer Ringgröße aus **1** sind synthetisch wertvoll, da *sechs neue Einfachbindungen in Eintopfreaktionen* geknüpft werden. Nur bei der Synthese von **2** muß **1** vorher synthetisiert werden. Wenn für **4** und **6** 2-Chlormethyl-benzimidazol **1** als Startmaterial dient, werden gleichgroße Ausbeuten erhalten. Es ist bemerkenswert, daß hier keine selektivitätsfördernden Maß-



**Schema 1** Mechanistische Interpretation der Selektivitäten bei den Methylierungen von **1** mit Dichlormethan und Urotropin **5** bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen über ein gemeinsames Zwischenprodukt **7**

nahmen ergriffen werden müssen wie etwa der Einsatz von Schwermetallionen mit Templatwirkung oder von aufwendigeren Methylierungsmitteln [7, 8] als Dichlormethan oder Urotropin **5**. So werden metallionenfreie Hexaazapolycyclen abfallarm und umweltscho-



**Abb. 1** Stereoskopische Darstellung der mit PM3-Rechnungen optimierten Geometrie des reaktionsbereiten Konformers von **9**; N mit Netz, ringschließende C mit Kreisen und C1 mit gestrichelten Kreisen

nend (Eintopfsynthese!) erhalten. Die hier gezeigten Selektivitäten und mechanistischen Faktoren versprechen Anwendungen auch bei weiteren Synthesen von Cryptanden.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der BASF AG (Ludwigshafen) gefördert.

### Beschreibung der Versuche

<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren sind an einem Gerät Bruker AC 3.00, hochaufgelöste) Massenspektren an einem Gerät Finnigan-MAT-212 gemessen. Die DSC-Messungen wurden an einem DSC-7 der Fa. Perkin Elmer durchgeführt. Die PM3-Rechnungen nutzten die Version 5.01 des QCPE-MOPAC Pakets von J. J. P. Stewart [9] an einem Comparex C 210 Vektorrechner. Die Molekülbilder sind mit dem Programm SCHAKAL von E. Keller, Freiburg erstellt.

**Tab. 1** <sup>13</sup>C-NMR-Daten [75 MHz, CD<sub>3</sub>OD/DMSO-d<sub>6</sub>, 250C, TMS sowie simuliert <sup>a</sup>] und semiempirisch berechnete (PM3) Bildungsenergien (kcal mol<sup>-1</sup>) von **2**, **4**, **6**, **9** <sup>b</sup>)

<b>2:</b>	$\delta = 156,6(2C), 152,5(2C), 122,6(2C), 122,0(2C), 121,6(2C), 119,7(2C), 77,8, 75,0(2C), 48,6(4C)$ ; Simulation: $\delta = 160,9(4C), 135,3(4C), 125,4(4C), 74,9, 66,3(2C), 51,1(4C)$ ; $\Delta H_f^\circ = 174,91$ .
<b>4:</b>	$\delta = 152,9(2C), 147,1, 136,4, 133,4(2C), 126,8(2C), 123,3, 121,9, 120,4, 117,4, 108,1, 70,0, 64,4, 62,3, 52,2, 50,7(2C)$ ; Simulation: $\delta = 160,9(2C), 147,6, 142,0, 135,3(2C), 134,9, 125,4(2C), 123,5, 122,5, 120,3, 109,9, 75,4, 66,3, 60,7, 52,5, 51,1(2C)$ ; $\Delta H_f^\circ = 142,79$ .
<b>6:</b>	$\delta = 153,3(2C), 141,1(2C), 135,2(2C), 122,9(2C), 121,3(2C), 118,8(2C), 108,5(2C), 79,2, 63,2(2C), 52,0(2C)$ ; Simulation: $\delta = 145,6(2C), 142,0(2C), 134,9(2C), 123,5(2C), 122,5(2C), 120,7(2C), 109,9(2C), 75,4(2C), 60,7, 52,5(2C)$ ; $\Delta H_f^\circ = 121,73$ .
<b>9:</b>	Konformer für <b>4</b> : $\Delta H_f^\circ = 102,5$ ; Ringschluß-C/C-Abstand 4,79 Å; Abb. 1.
<b>9:</b>	Konformer für <b>6</b> : $\Delta H_f^\circ = 104,3$ ; potentieller Ringschluß-C/N-Abstand 5,44 Å.

<sup>a</sup>) SpecInfo-Datenbank, Chemical Concepts, Weinheim, Datenbestand vom April 1995

<sup>b</sup>) PM3 aus QCPE-MOPAC, Version 5.01 [9]

*7H,16H-8,17-Methano-9H,18H-[2,3-2',7']-bis-spiro-benzimidazolidino[1,5]diazocin (2):*

Zu 1,47 g (10,0 mmol) **1** [oder 2,19 g (10,0 mmol) **1**·2HCl·H<sub>2</sub>O (Aldrich)] in 100 ml trockenem Dichlormethan wird bei -30 °C 30 min lang ein schwacher Strom (ca. 150 ml min<sup>-1</sup>) von Methylamin geleitet. Die intensiv gelbe Lösung bleibt 12 h bei 0 °C stehen. Man erhitzt 30 min zum Sieden, filtriert kristallines Methylaminhydrochlorid ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Diethylether/Dichlormethan (3:1) extrahiert. Aus dem erhaltenen Öl wird bei 40 °C im Vakuum (5×10<sup>-4</sup> Torr) 1,3,5-Trimethylhexahydro-1,3,5-triazin abdestilliert. Aus dem Rückstand kristallisiert in einigen Tagen das 1,5-Diazocin **2**, das von **3** [3] abgetrennt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen wird. 0,41 g (25%), Fp. 132 °C (Umwandlung zu kristallisierendem **4**). Beim Umkristallisieren aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (4:1) entstehen zunehmende Mengen an **4**. Quantitativ bildet sich **4** bei 30 min Erhitzen von **2** auf 120 °C im Vakuum; die DSC-Analyse zeigt eine Umwandlungstemperatur bei 130 °C (20 °C/min; Umwandlungsbereich von 120–140 °C). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,17$  (4H, AA'BB'), 6,89 (4H, BB'AA'), 5,33 (4H, AB, J = 10 Hz), 4,70 (2H, s), 4,63 (4H, BA, J = 10 Hz). MS (70 eV), *m/z* (%): 330 (M<sup>+</sup>, 59), 171 (100), 158 (11), 145 (33), 131 (38).

**2:** C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>; Ber. 330,1593; Gef. 330,1525

*7H,16H-8,17-Methano-9H,18H-benzimidazolo[1,2-c][8,2']-spiro-benzimidazolidino[1,3,6]triazonin (4):*

In ein gekühltes dickwandiges Glasrohr (Duran, 150 ml) mit 1,47 g (10,0 mmol) **1** (oder 1,66 g (10,0 mmol) 2-Chlormethyl-benzimidazol) und 5 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 5 ml flüssiger Ammoniak kondensiert. Man verschmilzt das evakuierte Rohr, erhitzt 10 h im Stahlmantel in einem Trockenschrank auf 40 °C, verdampft nach dem Kühlen und Öffnen das überschüssige NH<sub>3</sub>, filtriert und wäscht kristallines NH<sub>4</sub>Cl mit Wasser aus. Das Filtrat wird durch Chromatographie an 80 g SiO<sub>2</sub> mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgetrennt, wobei 0,47 g (31%) **1** und 0,80 g (12%) **5** vom am Start verbleibenden 1,3,6-Triazonin **4** abgetrennt werden. **4** wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (1:1) eluiert: 0,45 g (27%), Fp. 229 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7,57-7,51$  (2H, AA'BB'), 7,38-7,00 (2H, ABCD), 7,24-7,18 (2H, BB'AA'), 6,90-6,70 (2H, DCBA), 5,72 (1H, AB, J = 13,9

Hz), 5,52 (1H, BA, J = 13,9 Hz), 5,46 (1H, BA, J = 13,9 Hz), 5,40 (1H, BA, J = 13,9 Hz), 4,85 (2H, s), 4,65 (2H, AB, J = 15,8 Hz), 4,35 (2H, BA, J = 15,8 Hz). MS (70 eV)  $m/z$ (%): 330 ( $M^+$ , 16), 276 (10), 259 (6), 199 (6), 173 (17), 160 (20), 146 (25), 132 (100), 119 (14).

4:  $C_{19}H_{18}N_6$ ; Ber. 330,1593; Gef. 330,1626

7H,16H-8,17-Methano-9H,18H-dibenzimidazolo[1,2-c:1',2'-h][1,3,6,8] tetrazecin (6):

1,47 g (10 mmol) **1** oder 1,66 g (10,0 mmol) 2-Chlormethylbenzimidazol und 1,40 g (10,0 mmol) Urotropin **5** werden in 40 ml 100-proz. Ethanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird der Alkohol abdestilliert. Alternativ werden dieselben Edukte mit 1,00 g (11,9 mmol)  $NaHCO_3$  gemischt und unter Argon während 5 min von 120 bis 160 °C erhitzt. Man extrahiert die Rohgemische mit  $CH_2Cl_2$ , um **1** und **5** herauszulösen, bei der Schmelztechnik auch noch mit Wasser, um die Salze abzutrennen. 0,92 g (56%) bzw. 0,76 g (46%) 1,3,6,8-Tetrazecin **6**, Fp. 226 °C.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,67–7,60 (2 Aromaten-H), 7,30–7,20 (2 Aromaten-H), 7,05–6,97 (2 Aromaten-H), 6,81–6,76 (2 Aromaten-H), 5,80 (2H, AB, J = 14,4 Hz), 5,67 (2B, BA, J = 14,4 Hz), 4,91 (2H, s), 4,60 (2H, AB, J = 13,6 Hz), 4,52 (2H, BA, J = 13,6 Hz). MS (70 eV)  $m/z$ (%): 330 ( $M^+$ , 28), 299 (8), 260 (10), 212 (5), 199 (8), 171(38), 158 (8), 148 (45), 132 (89), 118 (100), 103 (12), 91(27).

6:  $C_{19}H_{18}N_6$ ; Ber. 330,1593; Gef. 330,1589.

- [3] G. Kaupp, K. Sailer, *Angew. Chem.* **102** (1990) 917; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **29** (1990) 933; anstelle von "Methylenierung" sind auch die Begriffe "Methenylierung" und "Methenierung" für die ringbildende Einfügung von  $CH_2$ -Gruppen und auch zur Bildung endständig substituierter C=C-Doppelbindungen im Gebrauch.
- [4] U. Lüning, M. Müller, *Angew. Chem.* **104** (1992) 99; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **31**(1992) 80
- [5] J. A. L. Herbert, B. Iddon, A. G. Robinson, H. Sutschitzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 991
- [6] D. Moderhack, K.-H. Goos, L. Preu, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 689; N. Blazevic, D. Kolbah, B. Belin, V. Sunjic, F. Kajfez, *Synthesis* **1979**, 161
- [7] J.-J. Vanden Eynde, A. Mayence, A. Maquestian, E. Anders, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **101** (1992) 233; A. Maquestian, E. Anders; J.-J. Vanden Eynde, A. Mayence, *Chem. Ber.* **124** (1991) 2013
- [8] Methylenierungsversuche von **1** mit wäßrigem Formaldehyd führten nicht zu **2**, **4**, **6**, sondern zur Methylierung [vgl. M. L. Moore, *Org. Reactions* **5** (1949) 301] und N/O-Halbacetalbildung zu l-Hydroxymethyl-2-(N,N-dimethyl-aminomethyl-)benzimidazol [68%; Fp. 103 °C;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,76–7,69 (1H), 7,42–7,37 (1H), 7,31–7,21 (2H), 5,53 (2H, s), 3,77 (2H, s), 2,20 (6H, s);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ : 151,46, 141,61, 134,74, 123,15, 122,18, 119,56, 109,27, 66,80, 56,79, 44,88 (2C)].
- [9] J. J. P. Stewart, *J. Comp. Aided Mol. Design* **4** (1990) 1

## Literatur

- [1] J. de O. Cabral, M. E. Cabral, M. G. B. Drew, F. S. Esho, O. Haas, S. M. Nelson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1066; **1982**, 1068; S. G. McGeachin, *Can. J. Chem.* **44** (1966) 2323
- [2] S. Rüttimann, G. Bernardinelli, A. F. Williams, *Angew. Chem.* **105** (1993) 432; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **32** (1993) 392; L. K. Thompson, B. S. Ramaswamy, E. A. Seymour, *Can. J. Chem.* **55** (1977) 878

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. G. Kaupp

Universität Oldenburg Organische Chemie I

Postfach 2503

D-26111 Oldenburg, Germany