

## Über die Synthese von 1,3-Dihydro-3-(2-dimethylaminoäthyl)-1- (3-thienyl)-benzimidazol-2-onen

Von

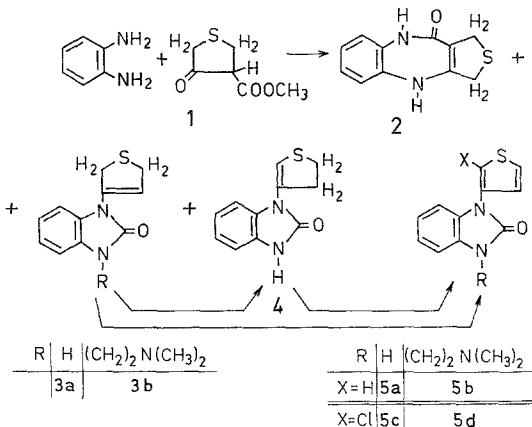
**Otto Hromatka, Dieter Binder und Karl Eichinger**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,  
Österreich

(Eingegangen am 14. Januar 1975)

### *The Synthesis of 1,3-Dihydro-3-(2-dimethylaminoethyl)-1-(3-thienyl)-benzimidazol-2-ones*

The synthesis of 1-(3-thienyl)-benzimidazol-2-ones (**3 a** and **4**), described in an earlier paper<sup>1</sup>, has been further investigated. The Na-salt of **3 a** is converted to a benzimidazolone substituted in position 3 (**3 b**). Dehydrogenation of the thiophene nucleus of **3 a** with chloranil yields **5 a**, which undergoes substitution in position 3 with  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  to give **5 b**. Monochlorination of **5 a** yields **5 c**, the structure of which is confirmed by <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopy. **5 d** is obtained by reaction of the Na-salt of **5 c** with  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .



Die in einer früheren Arbeit<sup>1</sup> beschriebene Bildung der isomeren Thienobenzimidazolone **3 a** und **4** aus o-Phenyldiamin und dem Ketoester **1** ergab stets nur ein schwer trennbares Gemisch aus den

Isomeren **3 a** und **4** mit dem Thienobenzodiazepinon **2**. Die nähere Untersuchung dieser Reaktion zeigte, daß auch beim Kochen des reinen Diazepins **2** in *DMF* Ringverengung unter Bildung *beider* isomerer Benzimidazolone erfolgte\*.

*Reines 3 a* konnte durch Umsetzung von o-Phenylendiamin mit dem Ketoester **1** in siedendem Xylol, unter Katalyse mit HCl, dargestellt werden\*\*.

Verlängerung der Reaktionsdauer ergab eine langsame Isomerisierung von **3 a** zu **4**, begleitet von Hydrolyse zu 2*H*-Benzimidazolone und Thiophen-3(2*H*)-on. *Reines 4* wurde durch Erhitzen eines Gemisches von **3 a** und **4**, in wasserfreier Lösung, unter Katalyse mit p-Toluolsulfonsäure dargestellt.

Der Thiophenring in **3 a** bzw. **4** ließ sich glatt durch Chloranildehydrierung aromatisieren, wodurch **5 a** leicht zugänglich war.

Zur Monochlorierung von **5 a** waren sehr schonende Bedingungen einzuhalten (siedendes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Sulfurylchlorid), da leicht Weiterchlorierung erfolgte.

Die Festlegung der Stellung des Chloratoms in **5 c** konnte durch das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum erfolgen. (Die Thiophenprotonen koppelten mit  $J = 5$  Hz, für  $J_{2,4}$  wären etwa 1 Hz, für  $J_{2,5}$  etwa 3 Hz zu erwarten).

Umsetzung der Na-Salze von **3 a**, **5 a** und **5 c** mit überschüssigem  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  gab schließlich die basisch substituierten Thienylbenzimidazolone **3 b**, **5 b** und **5 d**.

### Experimenteller Teil

Sämtliche Schmelzpunkte sind nach *Kofler* bestimmt. Die Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter der Leitung von Herrn Dr. *J. Zak* ausgeführt. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer R 12A in 10proz. Lösungen aufgenommen. Als innerer Standard diente *TMS*.

Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett.

#### *1,3-Dihydro-1-[3-(2,5-dihydrothienyl)]-benzimidazol-2-on (3 a)*

18,8 g o-Phenylendiamin wurden in 200 ml Xylol vorgelegt, 0,2 ml konz. HCl zugefügt und in der Siedehitze unter Röhren binnen 1 Stde. 31,8 g **1**, gelöst in 35 ml Xylol, zugetropft; anschließend wurde 15 Stdn. gekocht. Aus dem Reaktionsgemisch fiel nach Einengen ein Niederschlag

\* *Israel* et al.<sup>2</sup> führen die Bildung von Benzimidazolonen bei der Umsetzung aromatischer o-Diamine mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen auf eine thermisch induzierte Ringverengung primär gebildeter Diazepinone zurück.

\*\* *A. Rossi* et al.<sup>3</sup> beschreiben zusammenfassend den Einfluß von Katalysatoren auf die Produktverteilung bei der Umsetzung von o-Phenylendiamin mit  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen.

aus, der nach Kristallisation aus Essigester 24,8 g farblose Kristalle, Schmp. 230—231° ergab. Die Identität dieses Produktes mit dem früher<sup>1</sup> erhaltenen **3 a** wurde durch Mischschmp. und IR-Spektren-Vergleich bewiesen.

*1,3-Dihydro-1-(2,3-dihydrothienyl)-benzimidazol-2-on (4)*

1,0 g eines etwa äquimolaren Gemisches von **3 a** und **4**<sup>1</sup> wurde in 50 ml Xylol mit 0,1 g p-Toluolsulfonsäure 70 Stdn. gekocht; anschließend wurde im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert, die org. Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Essigester lieferte 0,7 g farblose Kristalle, Schmp. 217—218°, die mit dem in einer früheren Arbeit<sup>1</sup> erhaltenen **4** nach Mischschmp. und IR-Spektren identisch war.

*Hydrolyse von 3 a und 4*

0,5 g **3 a** wurden in 50 ml 96proz. Äthanol mit 2 Tropfen konz. HCl 18 Stdn. gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. 0,26 g 2*H*-Benzimidazolone, das durch Mischschmp. identifiziert wurde. Das mitentstandene 3-Thiophanon konnte an seinem Geruch erkannt werden.

In gleicher Weise konnte auch **4** verseift werden.

*1,3-Dihydro-3-(2-dimethylaminoäthyl)-1-(2,5-dihydrothienyl)-benzimidazol-2-on (3 b)*

11,0 g **3 a** wurden in 550 ml methanol. 1*N*-NaOCH<sub>3</sub>-Lösung gelöst, zur Trockene gedampft, der Rückstand in 300 ml absol. DMF aufgenommen, 34 g Cl(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> · HCl zugegeben und die Mischung 16 Stdn. auf 70° unter Rühren erhitzt. Nach Eindampfen im Vak. wurde der Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und die org. Phase erschöpfend mit 2*N*-HCl extrahiert. Nach Neutralisation der salzsauren Phase wurde der Niederschlag in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, aus Essigester umkristallisiert, gab 9,2 g farblose Kristalle, Schmp. 76—78°.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS. Ber. C 62,25, H 6,62, N 14,52.  
Gef. C 62,27, H 6,53, N 14,51.

*1,3-Dihydro-1-(3-thienyl)-benzimidazol-2-on (5 a)*

43,0 g **3 a** wurden mit 51,0 g Chloranil in 550 ml Dioxan 5 Stdn. gekocht und anschließend über Nacht bei Zimmertemp. belassen. Das ausgefallene Tetrachlorhydrochinon wurde abgesaugt, mit Dioxan nachgewaschen und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand, aus Essigester/Aktivkohle umkristallisiert, gab 33,1 g farblose Kristalle, Schmp. 190—192°. (Zwischen 180 und 185° teilweise Schmelzen und Umwandlung zu langen Nadeln.)

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>OS. Ber. C 61,09, H 3,73, N 12,95.  
Gef. C 60,93, H 3,75, N 12,81.

In ganz gleicher Weise wurden auch Gemische von **3 a** mit **4** aromatisiert.

*1,3-Dihydro-1-[3-(2-chlorthienyl)]-benzimidazol-2-on (5 c)*

9,9 g **5 a** wurden in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und in der Siedehitze 3,8 ml  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , gelöst in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , innerhalb  $1\frac{1}{2}$  Stdn. zugetropft. Nach weiteren 3 Stdn. Rückflußkochen wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus Essigester umkristallisiert. 10,2 g schwach rötliche Kristalle, Schmp. 216—218°.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$ . Ber. C 52,70, H 2,81, N 11,17.  
Gef. C 53,00, H 2,86, N 11,14.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 11,15$  (s, 1 H,  $\text{NH}-\text{CO}$ ,  $\text{D}_2\text{O}$  tauschbar), 7,65 (d, 1 H, 1  $\text{H}_{\text{Thioph.}}$ ,  $J = 5$  Hz), 7,17 (d, 1 H, 1  $\text{H}_{\text{Thioph.}}$ ,  $J = 5$  Hz), 7,10—6,60 ppm (m, 4 H, 4  $\text{H}_{\text{Benz.}}$ ).

*1,3-Dihydro-3-(2-dimethylaminoäthyl)-1-(3-thienyl)-benzimidazol-2-on (5 b)*

4,0 g **5 a** wurden in 200 ml methanol.  $1N\text{-NaOCH}_3$ -Lösung gelöst und mit 12,5 g  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$  in 150 ml absol.  $\text{DMF}$ , wie für **3 b** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Kristallisation aus wenig Essigester 3,4 g farblose Kristalle, Schmp. 100—101°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}$ . Ber. C 62,65, H 5,98, N 14,64.  
Gef. C 62,69, H 5,96, N 14,62.

*1,3-Dihydro-3-(2-dimethylaminoäthyl)-1-[3-(2-chlorthienyl)]-benzimidazol-2-on (5 d)*

4,5 g **5 c** wurden in 154 ml methanol.  $1N\text{-NaOCH}_3$ -Lösung gelöst, zur Trockene gedampft und mit 18,8 g  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$  in 200 ml absol.  $\text{DMF}$ , wie für **3 b** beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Das so erhaltene **5 d** konnte, obwohl chromatographisch rein, nicht zur Kristallisation gebracht werden. Destillation im Kugelrohr bei 0,005 Torr und 160 bis 170° Luftbadtemp. gab 3,1 g eines farblosen Öles.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{OS}$ . Ber. C 55,98, H 5,01, N 13,06.  
Gef. C 55,93, H 5,09, N 12,87.

*Pikrat* von **5 d**: gelbe Prismen aus Äthanol, Schmp. 180—182°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}_8\text{S}$ . Ber. C 45,78, H 3,48, N 15,25.  
Gef. C 45,83, H 3,41, N 15,41.

**Literatur**

- <sup>1</sup> O. Hromatka, D. Binder und K. Eichinger, *Mh. Chem.* **106**, 375 (1975).
- <sup>2</sup> M. Israel, L. C. Jones und E. J. Modest, *Tetrahedron Letters* **1964**, 2239.
- <sup>3</sup> A. Rossi, A. Hunger, J. Kebrle und K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1298 (1966).

Korrespondenz und Sonderdrucke:  
Prof. Dr. O. Hromatka  
Institut für Organische Chemie  
Technische Hochschule Wien  
Getreidemarkt 9  
A-1060 Wien  
Österreich