

EIN NEUER WEG ZU BENZIMIDAZOLIUMSALZEN

Hans-Michael Wolff und Klaus Hartke *

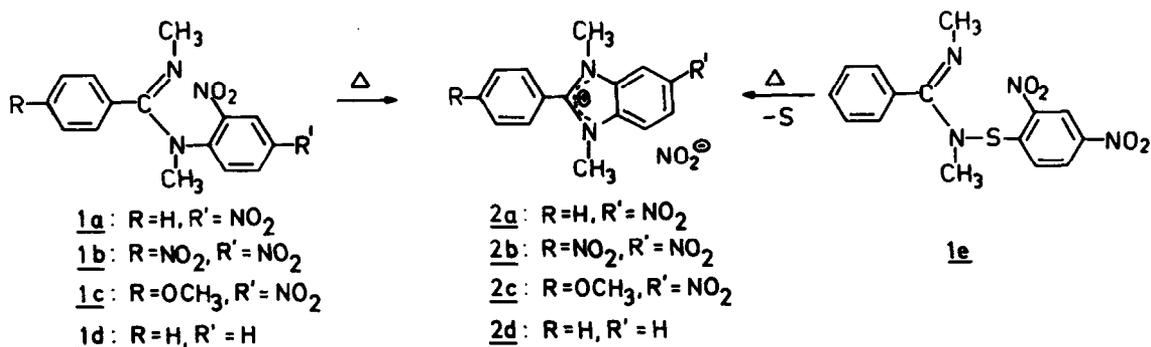
Institut für Pharmazeutische Chemie der

Universität Marburg, D-3550 Marburg/Lahn

(Received in Germany 19 July 1977; received in UK for publication 5 August 1977)

Für Benzimidazole kennt man eine Reihe unterschiedlicher Synthesewege¹⁾, u.a. die Cyclisierung von N-Arylamidinen durch elektrophile Substitution. Benzimidazoliumsalze werden in der Regel aus Benzimidazolen selbst oder aus N,N'-disubstituierten o-Phenylendiaminen hergestellt¹⁾. Wir beschreiben hier eine neue, direkte Synthese von Benzimidazoliumsalzen, und zwar durch nucleophilen Ringschluß geeignet substituierter N-Arylamidine.

Die Kondensation des N,N'-Dimethylbenzamidins (oder seines Lithiumsalzes) mit o-nitrophenyl-substituierten Arylhalogeniden liefert die Benzamide 1a-d, die beim Erwärmen zu den Benzimidazolium-nitriten 2a-d cyclisieren. Die Thermolyse von 1e, das aus N,N'-Dimethylbenzamidin und 2,4-Dinitro-benzolsulfenylchlorid leicht erhältlich ist, führt ebenfalls unter Austritt von Nitrit und Abspaltung von elementarem Schwefel zum Salz 2a. Die höchste Ausbeute erzielen wir mit 1a, das sich in siedendem Acetonitril nach 1 h, in siedendem Brombenzol bereits nach 10 min. quantitativ zu 2a umgelagert hat. Die p-ständige Nitrogruppe (R'=NO₂) erleichtert zwar den nucleophilen Ringschluß, ist für das Gelingen der Reaktion jedoch nicht essentiell. So liefert auch 1d nach 1stündigem Kochen in Bromben-



zol das Benzimidazolium-nitrit 2d in 60% Ausbeute.

Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -, $^{13}\text{C-NMR}$ - und IR-Daten des Eduktes 1a und seines Cyclisierungsproduktes 2a sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Ein wichtiger spektroskopischer Hinweis für die erfolgreiche Cyclisierung ist u.a. die starke paramagnetische Verschiebung der Methylprotonensignale um etwa 1ppm beim Übergang von 1a nach 2a.

Chemisch läßt sich das Nitrit 2a durch Versetzen seiner wäßrigen Lösung mit Perchlorsäure in das schwerlösliche 1,3-Dimethyl-2-phenyl-5-nitrobenzimidazolium-perchlorat überführen (Schmp.: 254°C). Letzteres ist von einer russischen Arbeitsgruppe²⁾ bereits auf einem der üblichen Synthesewege aus N,N'-Dimethyl-4-nitro-o-phenylendiamin erhalten worden (Schmp.: $255^\circ\text{C}^{2)}$). Mit 10-proz. methanolischer Kaliumhydroxid-Lösung geht 2a bereits bei Raumtemp. unter Öffnung des Imidazolringes quantitativ in das Säureamid 3 über. Dieses reagiert mit Nitrosyltetrafluorborat zum Nitrosamin 4 als Hauptprodukt. Daneben wird etwas Benzimidazoliumsalz 2a zurückgebildet - vermutlich über eine partielle O-Nitrosierung der Säureamidfunktion. Auch 4 läßt sich durch Kochen in Brombenzol (etwa 45 min.) recyclisieren, allerdings beträgt die Ausbeute an Benzimidazoliumsalz (hier als Nitrat anfallend) wegen partieller Zersetzung des Eduktes nur etwa 30%.

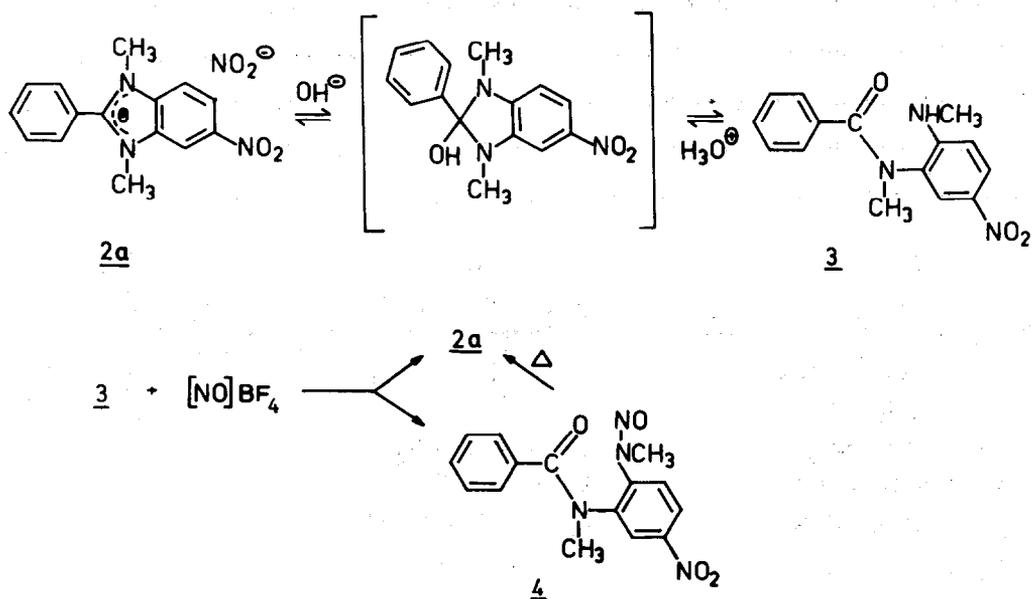
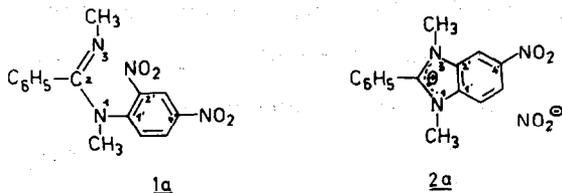


Tabelle: Vergleich einiger wichtiger spektroskopischer Daten von 1a und 2a

Verb.	$^1\text{H-NMR}^{\text{a}}$, δ in ppm (J in Hz) TMS = 0,00 ppm		$^{13}\text{C-NMR}^{\text{b}}$, δ in ppm TMS = 0,00 ppm		IR(KBr) in cm^{-1}
	1-CH ₃	3'-H	C-2		
	3-CH ₃	5'-H	C-1'	C-3'	
	C ₆ H ₅	6'-H	C-2'	C-5'	
			C-4'	C-6'	
<u>1a</u>	3.27(s)	8.31(d, J=2.7)	160.36		1645(C=N)
	2.97(s)	7.64(dd, J=9.0; 2.7)	142.18 ^c	120.96	1600(Aromat)
	6.95(m)	7.11(d, J=9.0)	144.89 ^c	127.84	1532, 1320(NO ₂)
			144.09 ^c	125.03	
<u>2a</u>	4.05(s) ^c	8.93(dd, J=2.0; 0.6)	154.31		1625, 1615(schwach)
	4.08(s) ^c	8.56(dd, J=9.4; 2.0)	135.40	110.50	1605(Aromat)
	7.87(s)	8.18(dd, J=9.4; 0.6)	131.52	121.52	1530, 1510, 1475, 1345
			145.53	114.03	1225(NO ₂ [⊖])

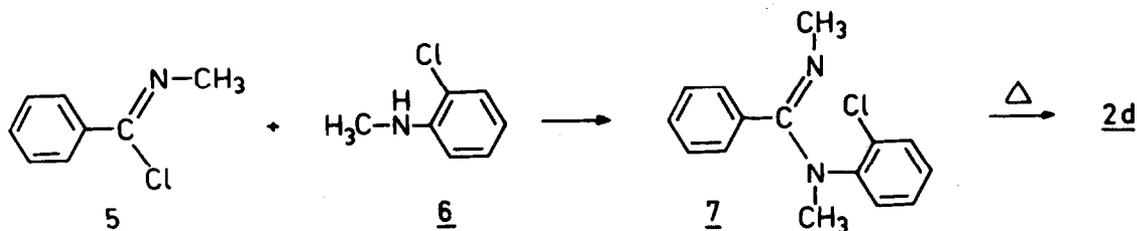
a) 1a in [D₈]Toluol, 2a in [D₄]Methanol

b) 1a in CDCl₃, 2a in [D₆]DMSO

c) Signale nicht genau zuzuordnen

In einem Sammelreferat³⁾ ist kürzlich betont worden, daß die Nitrogruppe häufiger ähnlich gute nucleofuge Eigenschaften aufweist wie das Fluor. Chlor ist in dieser Hinsicht der Nitrogruppe merklich unterlegen. Dies wird auch durch unsere Erfahrungen beim Benzimidazolium-Ringschluß bestätigt. Unterwirft man nämlich das aus N-Methylbenzimidchlorid (5) und 2-Chlor-N-methyl-anilin(6) zugängliche N-(o-

Chlorphenyl)benzamidin 7 der Thermolyse, so entsteht zwar auch das erwartete Benzimidazoliumsalz 2d. Die Cyclisierung verläuft jedoch wesentlich langsamer als beim analogen N-(o-Nitrophenyl)benzamidin 1d und liefert selbst nach 20-stündigem Kochen in Brombenzol nur 25% Ausbeute.



Überraschenderweise zeigen die zu 1 strukturanalogen N,N'-Diaryl-N-(2,4-dinitrophenyl- oder 2,4,6-trinitrophenyl)benzamidine beim Erwärmen keinen nucleophilen Ringschluß zu Benzimidazoliumsalzen sondern eine schnelle, ^1H -NMR-spektroskopisch nachweisbare 1,3-Wanderung des Nitroaromaten zwischen den beiden Amidinstickstoffen⁴⁾. Als Übergangszustand postulieren die Autoren einen Spiromeisenheimer-Komplex, der durch nucleophilen Angriff des sp^2 -Amidinstickstoffs am C-1' des Nitroaromaten entsteht. Vermutlich entscheidet im wesentlichen die Nucleophilie der Amidinstickstoffe und die thermodynamische Stabilität der Benzimidazoliumkationen darüber, ob ein Ringschluß unter nucleophiler Substitution einer Nitrogruppe erfolgen kann oder nur eine 1,3-Wanderung des Nitroaromaten beobachtet wird.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie für die Förderung dieser Arbeit.

Literatur

- 1) Sammelreferat: P.N. Preston, Chem. Rev. **74**, 279 (1974).
- 2) A.V. El'tsov und V.S. Kusnetsov, Zh. Org. Khim. **2**, 1482 (1966); C.A. **66**, 46368s (1967).
- 3) G. Bartoli und P.E. Todesco, Acc. Chem. Res. **10**, 125 (1977).
- 4) V.I. Minkin, L.P. Olekhnovich, Yu.A. Zhdanov, I.E. Mikhailov, V.P. Metlushenko und N.M. Ivanchenko, Zh. Org. Khim. **12**, 1271 (1976).