

## CYCLISIERUNGSREAKTIONEN VON 2-AMINO-BENZIMIDAZOLEN ZU s-TRIAZINO[1,2-a]BENZIMIDAZOLEN

M. AUGUSTIN\* und K.-R. KUPPE

Sektion Chemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, DDR

(Received in Germany 2 March 1974; Received in the UK for publication 20 May 1974)

**Zusammenfassung**—2 - Amino - benzimidazol - 1 - imidophenylester **1**, 1 - Cyan - 2 - amino - benzimidazol **5** und 2 - Amino - benzimidazolyl - 1 - amidine **8** werden hergestellt. **1** und **8** ergeben mit aromatischen Aldehyden oder Carbonsäuren 1,2 - Dihydro - 3 - aryl - 4 - phenoxy - bzw. -amino - s - triazino[1,2-a] oder 2 - Aryl - 4 - phenoxy- bzw. -amino - s - triazino[1,2-a] - benzimidazole **3**, **3a**, **4**, **4a**. **5** lässt sich mit Isocyanaten oder Azomethinen zu den Tetrahydro - s - triazino[1,2-a] - benzimidazolen **6** und **7** umsetzen. Die Massen- und IR-Spektren der hergestellten Verbindungen werden diskutiert.

**Abstract**—2 - Aminobenzimidazolyl - 1 - phenylimidate **1**; 1 - cyan - 2 - aminobenzimidazole **5** and 2 - aminobenzimidazolyl - 1 - amidines **8** were synthesized. **1** and **8** give with aromatic aldehydes or acids 1,2 - dihydro - 3 - aryl - 4 - phenoxy(or amino) - s - triazino[1,2-a]- or 2 - aryl - 4 - phenoxy(or amino) - s - triazino[1,2-a] - benzimidazoles **3**, **3a**, **4**, **4a**. **5** gives with isocyanates or azomethines tetrahydro - s - triazino[1,2-a] - benzimidazoles **6** and **7**. The mass- and IR-spectres of the synthesized compounds are discussed.

Die beiden Stickstoffatome der NH- bzw. NH<sub>2</sub>-Gruppen in den 2 - Amino - benzimidazolen stellen nucleophile Zentren dar, die mit Elektrophilen reagieren und in ausgezeichneter Weise zur Synthese kondensierter Heterocyclen wie Pyrimido[1,2-a]- und s - Triazino - [1,2-a] - benzimidazol - Derivaten geeignet sind.<sup>1-6</sup> Der aus 2 - Aminobenzimidazol und Phenylcyanat leicht

zugängliche 2 - Amino - benzimidazolyl - 1 - imidophenylester **1** (R<sub>1</sub> = OC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) lässt sich mit aromatischen Aldehyden in Toluol über die Azomethine **2** zu 1,2 - Dihydro - 2 - aryl - 4 - phenoxy - s - triazino[1,2-a] - benzimidazolen **3** umsetzen, die leicht zu den 2 - Aryl - 4 - phenoxy - s - triazino[1,2-a] - benzimidazolen **4** dehydriert werden können.

Ein Azomethin **2** wurde von G. Pellizzari und A.

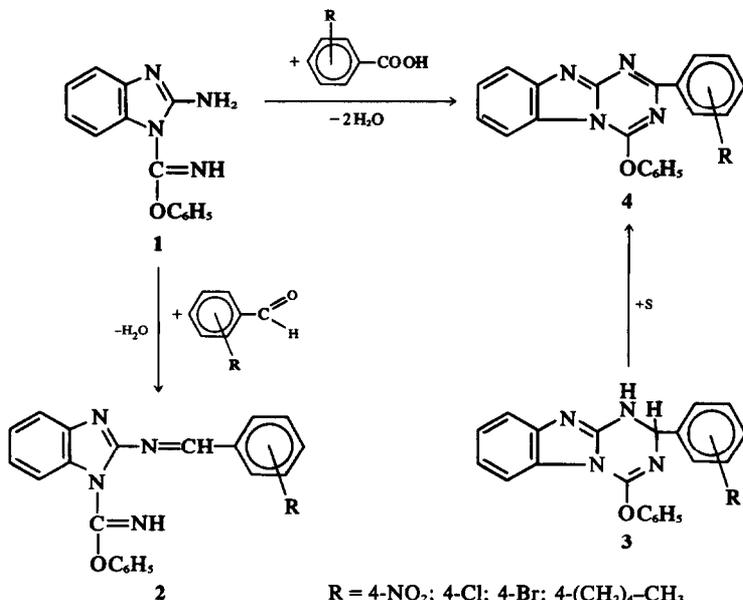
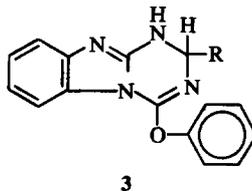


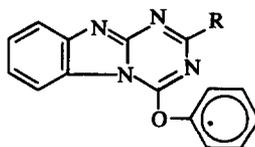
Tabelle 1



3

R	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	N Ber.	Gef.
Phenyl	69	205-06	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O 340·37	16·46	16·84
Diphenyl	73	236-38	C <sub>27</sub> H <sub>19</sub> N <sub>4</sub> O 415·45	13·48	13·32
<i>p</i> -Nitrophenyl	76	226-27 (Z)	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> 385·37	18·17	17·69
<i>p</i> -Dimethylamino- phenyl	53	ab 320 (Z)	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> O 383·44	18·27	18·53
Furyl (2)	85	224-25	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> /2 330·33	16·69	16·73

Tabelle 2



4

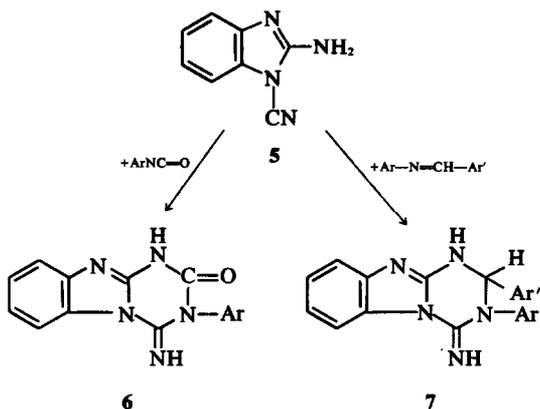
R	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	N Ber.	Gef.
Phenyl	72	250-53 (Z)	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O 338·35	16·56	16·62
<i>p</i> -Nitrophenyl	87	302-05	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> 383·35	18·27	18·50
<i>p</i> -Chlorphenyl	77	271-73	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> OCl 372·80	15·49	15·68
<i>p</i> -Bromphenyl	79	268-70	C <sub>21</sub> H <sub>13</sub> N <sub>4</sub> OBr 417·26	13·44	13·38
<i>p</i> -( <i>n</i> -Pentyl)- phenyl	66	245-46	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O 408·48	13·72	14·35

Gaiter<sup>7</sup> durch Umsetzung des 2 - Amino - benzimidazolyl - 1 - imidoäthylesters mit *m*-Nitrobenzaldehyd in Alkohol erhalten. Die Verbindungen 4 entstehen ebenfalls aus 1 durch Reaktion mit aromatischen Carbonsäuren in Toluol oder Xylol.

Die in Tabelle 2 zusammengefassten Verbindungen 4 wurden aus 1 mit aromatischen Carbonsäuren hergestellt.

3 und 4 werden durch Massen- und IR-Spektren charakterisiert. Dabei sind die Molekülpeaks M<sup>+</sup> der Verbindungen 3 und 4 eindeutig nachweisbar. In der IR-Spektren von 3 erscheinen die C=N-Valenzschwingungen zwischen 1630-1645 cm<sup>-1</sup> und

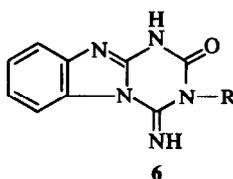
1670-1696 cm<sup>-1</sup> und die NH-Banden zwischen 3100 und 3200 cm<sup>-1</sup>. In 4 sind Banden zwischen 1640 und 1680 cm<sup>-1</sup> im Spektrum zu finden, die von C=N-Schwingungen herrühren, während die NH-Banden fehlen. Die Synthese von Tetrahydro - s - triazino[1,2-a] - benzimidazolen geht vom 1 - Cyano - 2 - aminobenzimidazol 5 aus, das erstmalig von G. Pellizzari und A. Gaiter<sup>7</sup> hergestellt wurde. Durch Umsetzung von 5 mit Arylisocyanaten erhielten wir 2 - Oxo - 3 - aryl - 4 - imino - 1,2,3,4 - tetrahydro - s - triazino[1,2-a] - benzimidazole 6. Mit Azomethinen entstehen 2,3 - Diaryl - 4 - imino - 1,2,3,4 - tetrahydro - s - triazino[1,2-a] - benzimidazole 7:



Es ist anzunehmen, dass bei der Umsetzung von 5 mit Isocyanaten als Zwischenstufe ein N - (1 cyan - benzimidazolyl - 2) - harnstoff entsteht, der aber nicht nachzuweisen war, weil sich unter den gegebenen Bedingungen der nucleophile Angriff intramolekular an der Cyangruppe unter Bildung von 6 vollzieht (Tabelle 3), die im IR-Spektrum  $C=N$ - ( $1610-1615$  und  $1545-1655\text{ cm}^{-1}$ ),  $C=O$  ( $1735-1745\text{ cm}^{-1}$ ) und  $NH$ -Banden zwischen  $334$  und  $3350\text{ cm}^{-1}$  erkennen lassen.

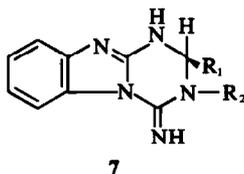
Ähnlich ist die Reaktion von 5 mit Azomethinen zu sehen, die durchaus den Charakter einer Cycloaddition tragen kann. Die Verbindungen (7) lassen sich mit verd.  $HCl$  unter Hydrolyse der Imino-Gruppe leicht in die 2,4 - Dioxo - 3 - aryl

Tabelle 3



R	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	Ber. N	Gef.
Phenyl	41	308-09	$C_{15}H_{12}N_2O$ 278-29	25-19	24-64
<i>p</i> -Chlorphenyl	35	über 360	$C_{15}H_{11}N_2OCl$ 312-74	22-41	22-61
<i>m</i> -Chlorphenyl	40	über 360	$C_{15}H_{11}N_2OCl$ 312-74	22-41	22-95
<i>p</i> -Tolyl	46	über 360	$C_{16}H_{14}N_2O$ 292-31	23-97	24-54

Tabelle 4.



$R_1$	$R_2$	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	Ber. N	Gef.
Phenyl	<i>p</i> -Nitrophenyl	34	224-26	$C_{21}H_{16}N_2O_2$ 384-39	21-87	22-41
<i>p</i> -Bromphenyl	<i>p</i> -Methoxyphenyl	50	268-69	$C_{22}H_{18}N_2OBr$ 448-32	15-67	15-78
<i>p</i> -Nitrophenyl	<i>p</i> -Tolyl	58	über 360	$C_{22}H_{18}N_2O_2$ 398-41	21-10	20-76
<i>p</i> -Nitrophenyl	<i>p</i> -Methoxyphenyl	56	über 360	$C_{22}H_{18}N_2O_3$ 414-41	20-38	20-82
<i>p</i> -Nitrophenyl	4-Methoxy-2-nitrophenyl	30	über 360	$C_{22}H_{17}N_2O_5$ 459-43	21-36	21-34
<i>p</i> -Nitrophenyl	$\beta$ -Naphthyl	43	238-40	$C_{25}H_{18}N_2O_2$ 435-45	19-31	19-34

1,2,3,4 - tetrahydro - s - triazon[1,2-a] - benzimidazole überführen.

In 7 konnten in den IR-Spektren die C=N- und NH-Banden eindeutig nachgewiesen werden.

1 - Cyan - 2 - amino - benzimidazol 5 addiert in Nitromethan bei 80°C Amine an der Cyangruppe, wobei sich die N,N-mono- oder disubstituierten 2 -

Amino - benzimidazolyl - 1 - amidine 8 (Tabelle 5) bilden, die mit aromatischen Aldehyden oder Carbonsäuren zu 3a (Tabelle 6) und 4a (Tabelle 7) cyclisiert werden können.

Die Verbindungen 8 zeigen im Massenspektrum den Molekülpeak, und in den IR-Spektren erscheinen die C=N-Banden bei 1685 cm<sup>-1</sup> und die

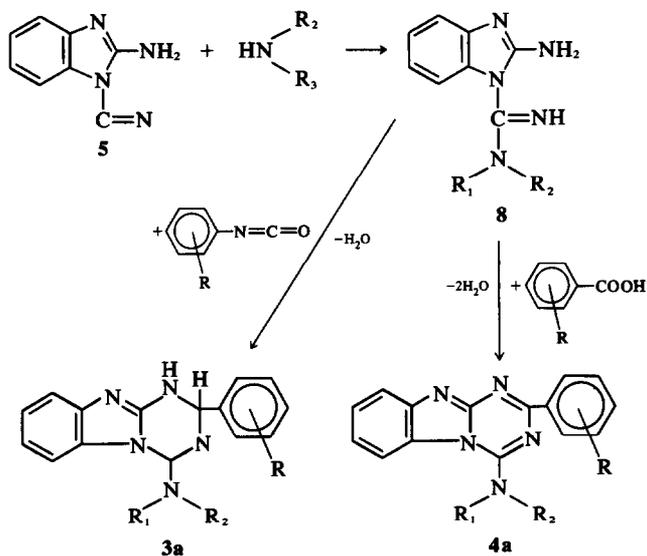
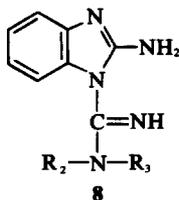
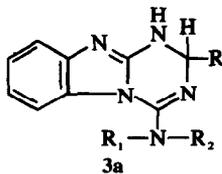


Tabelle 5



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	N Ber.	Gef.
H	H	72	152-53	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> N <sub>5</sub> 175·17	39·98	40·36
Benzyl	H	75	190-91	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> 265·31	26·40	26·77
n-Hexyl	H	53	140-41	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N <sub>5</sub> 259·35	27·01	27·23
Methyl	Methyl	82	158-60	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> 203·24	34·46	34·91
Äthyl	Äthyl	83	159-60	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> 231·30	30·28	30·58
n-Butyl	n-Butyl	78	142-44	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> 287·40	24·37	24·26
n-Pentyl	n-Pentyl	68	142-43	C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> 315·45	22·20	22·56
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		76	152-54	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> 229·28	30·55	31·23
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		73	146-48	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O 245·28	28·56	28·99

Tabelle 6



R	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub>	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	N Ber.	Gef.
<i>p</i> -Nitrophenyl	H	87	203-05	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 308·29	27·26	27·37
<i>p</i> -Nitrophenyl	Äthyl	83	203-04	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> 364·40	23·06	23·46
Phenyl	Methyl	63	225-26	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> 291·36	24·04	24·85

Tabelle 7



R	R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub>	Ausb. in %	F. [°C]	Formel MG	N Ber.	Gef.
<i>p</i> -Nitrophenyl	H	63	305-06	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O 306·28	27·44	27·57
<i>p</i> -Chlorphenyl	H	55	281-82	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> N <sub>5</sub> Cl 295·73	23·74	24·18
Phenyl	H	49	276-78	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> 261·28	26·81	26·73

NH-Banden zwischen 3310 und 3385 cm<sup>-1</sup>.

In 3a sind in den IR-Spektren C=N-Schwingungen in den Bereichen zwischen 1635 und 1650 cm<sup>-1</sup> sowie 1680 und 1695 cm<sup>-1</sup>, in 4a zwischen 1635 und 1675 cm<sup>-1</sup> sichtbar. Die NH-Banden liegen in 3a zwischen 3140 und 3160 cm<sup>-1</sup>, in 4a zwischen 3300 und 3400 cm<sup>-1</sup>.

Aus 5 konnten wir mit 0-Äthylxanthogenat in Alkohol den 2 - Aminobenzimidazolyl - 1 - imidoäthylester 9 in guten Ausbeuten erhalten.

#### EXPERIMENTELLES

##### 2 - Aminobenzimidazolyl - imidophenylester 1

133 g 2-Aminobenzimidazol<sup>8</sup> (1 Mol) werden in 1 l Tetrahydrofuran gelöst und zwischen 5 und 10°C tropfenweise unter Rühren mit 119 g (1 Mol) Phenylcyanat<sup>9</sup> versetzt. Schon während der Reaktion scheiden sich weisse Kristalle ab. Nach dem Stehenlassen im Kühlschrank über Nacht werden die Kristalle abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Ausbeute: 221 g (87% d.Th.); F. 180-82°C. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O (252·27) Ber. C, 66·65; H, 4·79; N, 22·21; Gef. C, 66·98; H, 4·92; N, 21·87. Massenspektrum: M<sup>+</sup> 252; IR-Spektrum: 1640 und 1670 cm<sup>-1</sup> (C=N); 3326 und 3368 cm<sup>-1</sup> (NH).

##### 2 - Aryl - 4 - phenoxy - 1,2 - dihydro - s - triazino [1,2-a] - benzimidazole 3

Allgemeine Vorschrift: 2·5 g (0·01 Mol) 1 und 0·01 Mol des aromatischen Aldehyds werden in der Hitze in 50 ml Toluol gelöst und 1-3 Stdn. mit Wasserabscheider erhitzt. Danach wird der grösste Teil des Lösungsmittels i. Vak entfernt und der Rückstand in Eis gestellt. Das Rohprodukt wird aus Toluol umkristallisiert. (Angaben von Verbindungen 3 s. Tabelle 1).

##### 2 - Phenyl - 4 - phenoxy - s - triazino [1,2-a] - benzimidazole 4 (durch Dehydrierung von 3)

3·4 g 2 - Phenyl - 4 - phenoxy - 1,2 - dihydro - s - triazino [1,2-a] - benzimidazol und 0·4 g Schwefel werden im Mörser zu einem Brei verrieben und dann im Reaktionskolben langsam auf 180°C erhitzt. Die Mischung verflüssigt sich unter H<sub>2</sub>S-Entwicklung. Nach 1 Std Reaktionszeit wird abgekühlt und die feste Masse im Mörser zerkleinert. Nach Auskochen mit 100 ml Toluol wird vom ungelösten Rückstand abfiltriert und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Nach der Abkühlen der Lösung konnten die Kristalle abgesaugt und aus Toluol umkristallisiert werden. Ausbeute: 0·8 g (24% d.Th.); F. 249-51°C. C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O (338·35) Ber. N 16·56; Gef. N, 16·79.

2 - Aryl - 4 - phenoxy - s - triazino [1,2-a] - benzimidazole 4

Allgemeine Vorschrift: 2·5 g (0·01 Mol) 1 und 0·01 Mol der aromatischen Carbonsäure werden in 50 bis 100 ml heissem Toluol gelöst und 3 Stdn. mit Wasserabscheider erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in Eis gestellt. Das Rohprodukt konnte aus Toluol umkristallisiert werden. Das Produkt war mit der aus 3 durch Dehydrierung mit Schwefel entstehenden Verbindung identisch (Angaben über Verbindungen 4 s. Tabelle 2).

2 - Oxo - 3 - aryl - 4 - imino - 1,2,3,4 - tetrahydro - s - triazino [1,2-a] - benzimidazole 6

Allgemeine Vorschrift: 3·2 g (0·02 Mol) 1 - Cyano - 2 - aminobenzimidazol 5<sup>7</sup> werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0·02 Mol Arylisocyanat versetzt. Danach wird 1 bis 2 Stdn. bei 130°C gerührt. Nach einiger Zeit scheidet sich das Cyclisierungsprodukt in Form farbloser Kristalle ab. Die Reinigung erfolgt durch Lösen in Dimethylformamid und Zusatz von wenig Wasser. (Angaben zu Verbindungen 6 s. Tabelle 3).

2,3 - Diaryl - 4 - imino - 1,2,3,4 - tetrahydro - s - triazino [1,2-a] - benzimidazole 7

Allgemeine Vorschrift: 3·2 g (0·02 Mol) 5 und 0·02 Mol des Azomethins werden in 50 ml gereinigtem Dimethylformamid gelöst und 1 Std. bei 130°C gerührt. Dann wird der grösste Teil des Lösungsmittels abdestilliert und der Rückstand 1 bis 3 Tage stehengelassen. Das Rohprodukt wird aus Dimethylformamid durch Zusatz von etwas Wasser gereinigt (Angaben zu Verbindungen 7 s. Tabelle 4).

2(2 - Nitrophenyl) - 3(4 - methylphenyl) - 4 - oxo - 1,2,3,4 - tetrahydro - s - triazino [1,2-a] - benzimidazol (durch Hydrolyse von 7)

2 g der 4 - Imino - Verbindung 7 werden 30 Min. mit 50 ml 2n HCl unter Rückfluss gekocht. Dann wird i.Vak. eingeeengt, der Rückstand in etwas Wasser aufgenommen und die freie Base aus dem Hydrochlorid mit Natriumhydrogencarbonat freigesetzt. Es wird aus Dimethylformamid umkristallisiert, ohne dabei über 120°C zu erhitzen. Die Verbindung kristallisiert erst nach mehrtägigem Stehen aus. Die Verbindung schmilzt nicht bis 360°C. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (399·40) Ber. C, 66·15; H, 4·29; N, 17·54; Gef. C, 65·72; H, 4·37; N, 18·11. IR-Spektrum: 1685 cm<sup>-1</sup> (C=N); 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O).

2 - Aminobenzimidazolyl - 1 - amidine 8

Allgemeine Vorschrift: 3·2 g (0·02 Mol) 5 werden in 80 ml Nitromethan gelöst und dazu eine Lösung von 0·02

Mol Amin, in 20 ml Nitromethan gelöst, unter Rühren zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird 30 Min. bei Zimmertemperatur und 15 Min. im Wasserbad bei 80°C gerührt. Der grösste Teil des Lösungsmittels wird i.Vak. entfernt und der Rest in Eis gestellt. Die Umkristallisation erfolgt aus Nitromethan, Alkohol oder Methanol (Angaben zu Verbindungen 8 s. Tabelle 5).

2 - Aryl - 4 - amino - 1,2 - dihydro - s - triazino [1,2-a] - benzimidazol 3a

0·02 Mol 8 und 0·02 Mol eines aromatischen Aldehyds werden in 100 ml Toluol 1 bis 2 Stdn. mit Wasserabscheider erhitzt. Schon während dieser Zeit scheidet sich ein Teil des Produktes ab. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wird die Kristallisation durch Eiskühlung vervollständigt. Nach dem Absaugen wird aus Toluol umkristallisiert (Angaben zu 3a s. Tabelle 6).

2 - Aryl - 4 - amino - s - triazino [1,2-a] - benzimidazole 4a

Allgemeine Vorschrift: 0·02 Mol 8 werden mit 0·02 Mol einer aromatischen Carbonsäure in heissem Toluol (100 ml) gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluss mit Wasserabscheider erhitzt. Nach Einengen der Lösung wird durch Kühlen in Eis ein kristallines Produkt erhalten, das aus Toluol umkristallisiert wird (Angaben zu 4a s. Tabelle 7).

2 - Aminobenzimidazolyl - 1 - imidoäthylester 9

7·9 g 5 werden in 50 ml Alkohol gelöst und mit 3·8 g (0·05 Mol) Schwefelkohlenstoff und dann mit 5·1 g (0·05 Mol) Triäthylamin versetzt. Dann wird 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Einengen wird die Lösung in Eis gestellt und das auskristallisierende Produkt aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 7·6 g (77·5% d.Th.); F. 156–57°C (vgl.<sup>7</sup>).

#### LITERATUR

- <sup>1</sup>G. B. Crippa, G. Perroncito und G. Sacchetti, *Gazz. Chim. Ital.* **65**, 38 (1935)
- <sup>2</sup>A. de Cat und A. van Dormael, *Bull. Soc. Chim. Belges* **59**, 573 (1950)
- <sup>3</sup>H. Autaki und V. Petrow, *J. Chem. Soc.* 551 (1951)
- <sup>4</sup>M. Ridi und S. Checchi, *Ann. Chim. (Roma)* **44**, 28 (1954)
- <sup>5</sup>L. Capuano und H. J. Schrepfer, *Chem. Ber.* **104**, 3039 (1971)
- <sup>6</sup>E. A. Bose und E. R. White, US-Patent 3 725 406; CA **79**, 62595 (1973); R. J. Futto und A. R. Day, *J. Org. Chem.* **38**, 3084 (1973)
- <sup>7</sup>G. Pellizzari und A. Gaiter, *Gazz. Chim. Ital.* **48**, II, 151 (1918)
- <sup>8</sup>R. Q. Brewster und F. B. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 1365 (1936)
- <sup>9</sup>E. Grigat und R. Pütter, *Chem. Ber.* **97**, 3012 (1964)