

## ACYLIERUNG VON HETEROCYCLEN MIT KOHLENSÄUREDERIVATEN—III<sup>1</sup>

### SYNTHESEN VON BENZIMIDAZOLO [1,2-d](1,2,4)THIADIAZOLINEN

D. MARTIN\* und F. TITTELBACH

Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR,  
 DDR-1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DDR.

(Received in Germany 22 March 1982)

**Abstract**—The addition products of benzimidazolinethione and isocyanates are easily cyclized to benzimidazolo[1,2-d](1,2,4)thiadiazoline systems **4** by treatment with Br<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub>. The thio-analogues **9** were synthesized from 2-aminophenyl thioureas and thiophosgene followed by bromine oxidation and are in equilibrium with the iminodithiazoline form **10**. The thiadiazolinones **4** and the thiadiazoline thiones **9/10** show exchange reactions of the R-N-C=O(S) moiety on treatment with isocyanates, isothiocyanates and carbon disulfide.

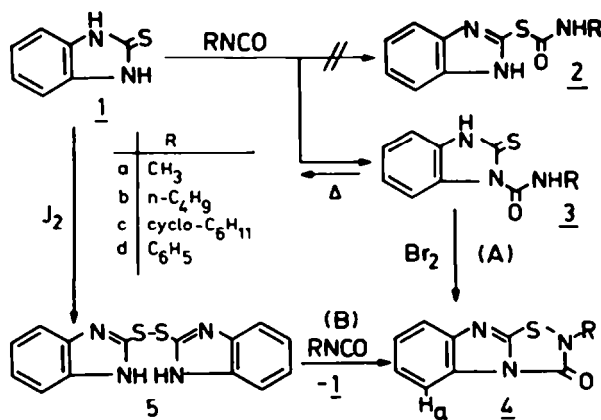
Eine kürzlich erschienene Arbeit von R.J.S. Beer *et al.*<sup>2</sup> zur Synthese von Heteropentalenen aus Tetrahydroimidazo[1,2-d](1,2,4)thiazolen veranlasst uns, die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Acylierung von Benzimidazolin-thion-2 mit Heterocumulenen und die nachfolgende oxidative Cyclisierung mitzuteilen.<sup>3</sup>

Es ist seit längerem bekannt, dass Benzimidazolin-thion-2 **1** glatt durch Isocyanate unter Bildung von 1:1-Addukten acyliert wird.<sup>4-6</sup> Bis in die jüngste Zeit<sup>6</sup> wurde den Verbindungen eine S-Acylstruktur **2** zugeschrieben, obwohl durch eindeutige chemische Synthesen<sup>7</sup> die N-Acylstruktur **3** zweifelsfrei ist. Die Struktur **3** gibt sich auch im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum durch das ABCD-System des Aromatenmultipletts zu erkennen, während bei einer durch Tautomerie erzwungenen symmetrischen Struktur **2** ein AA'BB'-System zu erwarten wäre.<sup>8</sup> Die N-Carbamoylverbindungen **3** sind thermisch labil und zeigen unabhängig von R den Schmelzpunkt von **1**. Durch Erhitzen von **3** in Benzin (Sdp. ~100°) kann mit dem Lösungsmittel das durch Dissoziation gebildete Isocyanat abdestilliert werden. Beim Behandeln mit

Brom/Triethylamin, Sulfurylchlorid oder Thionylchlorid findet ein oxidativer Ringschluss zu Benzimidazolo[1,2-d][1,2,4]-thiadiazolinonen-3 **4** (Ausb. 56–80%) statt (Methode A). Die Struktur von **4** ergibt sich aus den analytischen Daten, den Massenspektren, einer intensiven Carbonylabsorption bei 1700 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum (KBr-Pressling) und einer Tieffeldverschiebung des H<sub>a</sub>-Atoms um ca. 0.5 ppm gegenüber dem Aromatenmultiplett.<sup>9</sup>

Zu den gleichen Produkten gelangt man, wenn zuerst oxidiert und danach mit Isocyanaten umgesetzt wird (1 → 5 → 4). (Methode B). Die Ausbeuten an **4** betragen dann jedoch nur ca. 30%.

Der Versuch, das Reaktionsschema auf Isothiocyanate zu übertragen, schlug zunächst fehl, da **1** weder unter saurer oder basischer Katalyse noch durch Aktivierung als Trimethylsilylderivat mit Isothiocyanaten zur Umsetzung zu bringen war. Ein Weg zu den thioanalogen Vorprodukten **7** eröffnete sich nach einem kürzlich beschriebenen Verfahren<sup>10</sup> durch Reaktion des schwer zu handhabenden *o*-Phenylendiisothiocyanats<sup>11</sup> **6** mit



Schema 1.

Aminen. Einen einfacheren Zugang fanden wir in der Cyclisierung von *o*-Aminophenyl-thioharnstoffen **8** mit Thiophosgen.<sup>†</sup>

Die Oxidation von **7** mit Brom in Gegenwart von Triethylamin verläuft sehr glatt, zum Teil in quantitativen Ausbeuten. Je nach Substituent erhält man gelbe oder farblose Produkte, die sich in Chloroform mit gelber Farbe lösen.

Die IR-Spektren der farblosen Oxidationsprodukte zeigen im Festzustand (KBr-Presslinge) C=S-Banden bei 1360–1400 cm<sup>-1</sup>, die zunächst auch in Chloroform-Lösung auftreten, dann aber mit zunehmender Gelbfärbung der Lösung verschwinden, während sich gleichzeitig C=N-Schwingungen bei 1650 cm<sup>-1</sup> ausprägen. Die gelben Verbindungen zeigen die  $\nu_{C-N}$ -Banden im festen und im gelösten Zustand, während die  $\nu_{C-S}$ -Schwingungen fehlen. Auch die H<sub>a</sub>-Verschiebung von ca 0.6 ppm gegenüber dem Aromatenmultiplett im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der DMSO-Lösungen deutet auf das Vorliegen einer exocyclischen Iminogruppe hin (C=S-Gruppen zeigen H<sub>a</sub>-Verschiebungen von ca 0.8 ppm<sup>9</sup>).

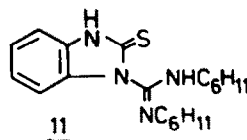
Wir ordnen danach den farblosen Verbindungen die Thiadiazolinthion-Form **9**, den gelben Oxidationsprodukten die Iminodithiazolin-Form **10** zu. In Lösung ist das Gleichgewicht zugunsten von **10** verschoben. Im Falle der Butylverbindungen gelang die Isolierung beider Isomere in fester Form. Die Iminoform **10c** wird beim Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser als gelbe kristalline Substanz (Schmp 77°) erhalten, die bei längerem Tempern der Ethanol/Wasser-Lösung bei 50° oder

mehrmonatiger Lagerung im Festzustand in die farblose Thionoverbindung **9c** (Schmp 140°) übergeht.

Ahnliche Isomerisierungen wurden am Beispiel des 1,2,4-Thiadiazolin-3,5-dithions und seines 2,4-Dimethylderivates beobachtet.<sup>12</sup> Griffiths *et al.*,<sup>13</sup> die die *p*-Chlorphenylverbindung **9** (R = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) aus **6** und N-(4-Chlorphenyl)-S,S-dimethylsulfimid und die unsubstituierte Verbindung **9** (R = H) aus **6** und Natriumazid erhielten, erwähnen die Isomerisierung nicht. Nach dem von ihnen angegebenen Wert der H<sub>a</sub>-Verschiebung von 1.0 ppm ist bei R = H auf das Vorliegen der Thiono-Form **9** in Lösung zu schließen.

Die Phenyliminoverbindung **10e** konnte auch aus dem Benzimidazolylidisulfid **5** und Phenylisothiocyanat erhalten werden. Mit den weniger elektrophilen aliphatischen Isothiocyanaten gelingt die Reaktion nicht.

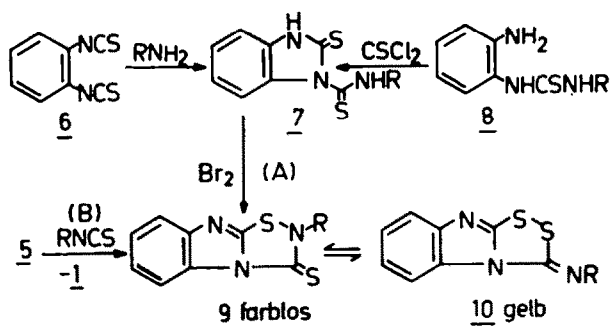
Dicyclohexylcarbodiimid ergibt mit **1** das Guaninderivat **11**, das zwar mit Brom/Triethylamin reagiert, aber nicht das erwartete Iminothiadiazolidin-Derivat, sondern ein sauerstoffhaltiges Produkt liefert, dessen Struktur nicht näher untersucht wurde. Mit Bromcyan und Thiophosgen zeigt **11** normale Cyclisierungsreaktionen zu Thiadiazin-Derivaten.<sup>14</sup>



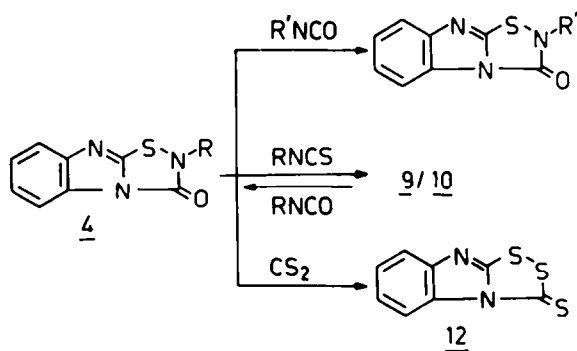
<sup>†</sup>Analog lässt sich **3** aus *o*-Aminophenyl-harnstoffen mit Thiophosgen erhalten; das eingangs beschriebene Verfahren ist jedoch eleganter.

<sup>‡</sup>Beim Benzimidazolin-N-carbonsäureanilid ist in Lösung bereits bei Raumtemperatur eine Dissoziation in Benzimidazol und Phenylisocyanat beobachtet worden<sup>15</sup> und auch Benzoxazolinthion-N-imidsäureareylester zerfallen in siedendem Xylen in Benzoazolinthion und Arylcyanat.<sup>16</sup>

Während die Reversibilität der Reaktion von Benzimidazolinthion-2 mit Isocyanaten naheliegend ist,<sup>‡</sup> fanden wir, dass über raschenderweise auch die benzimidazolo[1,2-d](1,2,4)thiadiazolinone-3 **4** mit Heterocumulen-Verbindungen bereits bei Raumtemperatur in Dichlormethan Austauschreaktionen zeigen. Es können auf diese Weise mit Isocyanaten anders substituierte



	R
a	CH <sub>3</sub>
b	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
c	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>



Schema 3.

Thiadiazolinone **4**, mit Isothiocyanaten **9/10** und mit Kohlenstoffdisulfid **12** erhalten werden. Auch die Thionverbindungen zeigen entsprechende Austauschreaktionen ( $10 + R-N=C=O \rightarrow 4$ ), erfordern dann allerdings höhere Temperaturen.

Die Austauschreaktionen (siehe z.B. J. Goerdeler *et al.*<sup>17</sup>) finden Ihre Entsprechung in dem bevorzugten massenspektroskopischen Fragmentierungsverhalten von **4** mit dem Hauptfragment  $M^+ - R - N = C = O$ . Die Prüfung des Anwendungsbereiches dieser Reaktionen ist weiteren Untersuchungen vorbehalten.

#### EXPERIMENTELLER TEIL

Für die instrumentalanalytischen Untersuchungen wurden folgende Geräte verwendet: IR-Spektren: IR-75 (VEB Carl Zeiss, Jena) <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Varian A-60A, interner Standard TMS. MS-Spektren: CH-6 Varian MAT.

##### Benzimidazolo[1,2-d](1,2,4)thiadiazolinone-3 (4)

**Methode A.** Zu 10 mmol 1 - Carbamoyl - 2 - thion - benzimidazolin 25 ml Chloroform werden unter kräftigem Rühren 1.60 g (10 mmol) Brom, gelöst in 10 ml Chloroform, und danach 2.02 g (20 mmol) Triethylamin, verdünnt mit ca 10 ml Chloroform, zugegeben. Schwerlösliche Reaktionsprodukte werden abgesaugt; bei leicht löslichen Reaktionsprodukten wird die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

**Methode B.** 2.98 g (10 mmol) Benzimidazolyl-disulfid werden mit 20 mmol Isothiocyanat in 50 ml DMF unter Rühren auf 100° erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach 24 h wird das Lösungsmittel vom ausgefallenen Produkt abgesaugt; anderen-

falls wird die Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Kristallisation versetzt (Einzelheiten in Tabelle 1 ersichtlich).

##### 1-Thiocarbamoyl-2-thion-benzimidazolinone (7)

10 mmol des entsprechenden 2-Aminophenylthioharnstoffs werden in 25 ml Aceton bei Raumtemp. unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1.15 g (10 mmol) Thiophosgen in 5 ml Aceton versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wird in Eiswasser eingerührt und der ausgefallene Niederschlag durch Absaugen des Lösungsmittels erhalten.—7: R=CH<sub>3</sub> (Ausb. 40%), n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> (61%), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (62%). Übereinstimmend mit authentischem Material.<sup>10</sup>—Analog wurde aus N - (2 - Aminophenyl) - N' - phenylharnstoff **3d** (Ausb. 74%) erhalten.

##### Benzimidazolo[1,2-d](1,2,4)thiadiazolin-thione-3-(9) bzw. 3-Imino-benzimidazolo[1,2-c](1,2,4)dithiazolinone (10)

**Methode A.** 10 mmol **7** werden in 50 ml Chloroform unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 1.60 g (10 mmol) Brom in 10 ml Chloroform versetzt. Anschliessend werden 2.02 g (20 mmol) Triethylamin zugegeben, die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, eingedampft und der Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert.

**Methode B.** 2.98 g (10 mmol) Benzimidazolyl-disulfid werden in 50 ml DMF mit 10 mmol Isothiocyanat zum Sieden erhitzt. Nach 24 h wird mit Wasser bis zur beginnenden Kristallisation versetzt und der Niederschlag aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert (Einzelheiten in Tabelle 2 ersichtlich).

##### 1-[N,N'-Dicyclohexylformamidino]-2-thion-benzimidazolinone (11)

1.50 g (10 mmol) **1** werden in 50 ml absol. THF mit 2.06 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid versetzt und 2 h zum Sieden

Tabelle 1. Dargestellte Benzimidazolo [1,2-d](1,2,4)thiadiazolinone-3 **4**

Nr.	Ausb.% (Methode)	Schmp ° (umkrist. aus)	Summenformel Molasse (ber./gef. <sup>a</sup> )	Analyse (ber./gef.)		
				C	H	N
<b>4a</b>	56(A)	217 (DMSO)	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS (205.2/205)	52.67	3.44	20.47
				52.98	3.10	20.35
<b>4b</b>	60(A) 32(B)	156–157 (MeOH)	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS (247.3/247)	58.28	5.30	16.99
				58.30	5.22	16.75
<b>4c</b>	85(A) 37(B)	205 (n-PrOH)	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS (273.4/273)	61.50	5.53	15.37
				61.51	5.83	15.40
<b>4d</b>	80(A) 22(B)	235 (DMF)	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS (267.3/267)	62.91	3.39	15.72
				62.69	3.15	15.72

<sup>a</sup>MS-Mol-Peak.

Tabelle 2. Dargestellte Benzimidazolo [1,2-d](1,2,4)thiadiazolin-thione-3 (9)<sup>a</sup> bzw. 3-Imino-benzimidazolo[1,2-c](1,2,4)dithiazoline (10)<sup>b</sup>

Nr.	Ausb.% (Methode)	Schmp. <sup>o</sup> (umkrist. aus)	Summenformel Molmasse (ber./gef. <sup>c</sup> )	Analyse (ber./gef.)		
				C	H	N
9a	100(A)	195-211 (DMSO)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (221.3/221)	48.85	3.19	18.99
				48.73	3.19	19.12
10b	72(A)	100-101 (EtOH)	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (249.4/249)	52.98	4.45	16.85
				52.80	4.25	16.55
9c	60(A)	75-77	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	54.72	4.98	15.95
10c		140 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	(263.4/263)	54.60	4.92	16.02
9d	100(A)	175-186 (DMF)	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (297.4/297)	60.58	3.73	14.13
				60.68	3.56	14.02
10e	74(A) 11(B)	172-173 (EtOH)	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> (283.4/283)	59.33	3.20	14.83
				58.85	3.20	15.10

<sup>a</sup>IR(KBr)  $\nu_{C=S}$ : 1360-1400 cm<sup>-1</sup>; <sup>b</sup>IR(KBr)  $\nu_{C=N}$ : 1640-1650 cm<sup>-1</sup>; <sup>c</sup>MS-Mol-Peak.

erhitzt. Nach mehrtägigem Stehenlassen bei Raumtemp. beginnt Kristallbildung, die durch Eindampfen *i. Vak.* bei Raumtemp. auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens vervollständigt wird. Das Rohprodukt kann aus Aceton bzw. Ethanol unter kurzem Erhitzen und raschem Abkühlen umkristallisiert werden, wobei es jeweils mit einem Mol Lösungsmittel kristallisiert, Schmp. 290-300° (= 1), 2.60 g (73%); aus Ethanol umkristallisiert: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S · C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O (356.5 + 46.1/356<sup>b</sup>): Ber. C, 65.63; H, 8.51; N, 13.92; gef. C, 65.91; H, 8.10; N, 13.89%. <sup>a</sup>MS-Mol-Peak;  $\nu_{C=N}$  (KBr) 1650 cm<sup>-1</sup>, <sup>1</sup>H-NMR aliph. H: aromatische H = 11:2, <sup>13</sup>C-NMR  $\bar{C}=S$  167.9 ppm.

#### Austauschreaktion von 4 mit Isocyanaten, Isohiocyanaten und Kohlenstoffdisulfid

10 mmol 4 werden in Dichlormethan gelöst oder suspendiert und mit 20 mmol Isocyanat, Isothiocyanat oder CS<sub>2</sub> versetzt. Nach 24stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel vom ausgefallenen Reaktionsprodukt abgesaugt. Anderenfalls wird des Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand mit Benzin digeriert.

12 C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub>S<sub>3</sub> (224.3/224<sup>b</sup>): Ber. C, 42.84; H, 1.80; N, 12.49; gef. C, 43.20; H, 1.30; N, 12.40%. <sup>a</sup>MS-Mol-Peak; <sup>13</sup>C-NMR:  $\bar{C}=S$  182.1 ppm.

Ausgangsprodukte	Reaktionsprodukte	Ausb.%
4b + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NCO	4d	46
4b + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NCS	10e	96
4c + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NCS	10e	96
4d + C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NCS	10e	28
4b + n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -NCS	10c	75
4b + CS <sub>2</sub>	12	100 (Schmp 230- 232° aus n- Propanol)

#### Austauschreaktion von 10e mit Phenylisocyanat

2.83 g (10 mmol) 10e werden in 10 ml Phenylisocyanat kurz zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert 4d als farbloser Niederschlag aus. Man verdünnt mit 40 ml Benzen und saugt das Lösungsmittel ab Ausb. 0.99 g 4d. Aus der Mutterlauge fallen bei eintägigem Stehenlassen weitere 75 mg aus; Gesamtausb. 65%.

#### LITERATUR

- II. Mitteilung: H. Graubaus, H. H. Glatt, D. Martin, R. Bacalogu, D. Szeibert, C. Csunderlik und M. Brekner, *J. Prakt. Chem.* **324**, 809 (1982).
- R. J. S. Beer, H. Singh und D. Wright, *Tetrahedron* **37**, 2485 (1981).
- D. Martin und F. Tittelbach, DDR Wirtsch.-Pat. (1981).
- Farbenfabriken Bayer-A. G., *Br. Pat.* 1 020 810 (1964) [*Chem. Abstr.* **65**, 723g (1966)].
- R. Aries, *Franz. Pat.* 1 510 039 (1966) [*Chem. Abstr.* **70**, 77974y (1969)].
- P. D. Howes and M. Pianka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1979.
- E. Dyer und C. E. Minnier, *J. Heterocycl. Chem.* **6**, 23 (1969).
- D. Martin und H. Graubaus, *J. Prakt. Chem.* **321**, 379 (1979).
- H. Graubaus und D. Martin. **324**, 569 (1982).
- D. Griffiths, R. Hull und T. P. Seden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1980, 1240.
- R. Hull, *Synth. Com.* **9**, 477 (1979).
- F. Kurzer, *Adv. Heterocycl. Chem.* **5**, 119 (1965).
- D. Griffiths, R. Hull und T. P. Seden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* 1980, 2608.
- D. Martin, F. Tittelbach und A. Wenzel, *J. Prakt. Chem.*, im Druck.
- H. A. Staab und G. Seel, *Liebigs Ann. Chem.* **612**, 187 (1958).
- D. Martin und A. Wenzel, *J. Prakt. Chem.* **322**, 253 (1980).
- J. Goerdeler, R. Büchler und S. Solyom, *Chem. Ber.* **110**, 285 (1977).