

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 260–266 (1980)

Antimykotische Wirkstoffe, 12. Mitt.¹⁾

2-Ureidopyrimidine

Alfred Kreutzberger* und Horst Schimmelpfennig

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 1. Juni 1979

Kondensation von Guanidincarbonsäureamid (**1**) mit den β -Diketonen **2a–e** führt zu den 2-Ureidopyrimidinen **3a–e**, während **3f** aus der Umsetzung von **1** mit 3-Oxobutyraldehyddimethylacetal (**4**) hervorgeht. Besonders **3d** weist markante antimykotische Wirksamkeit auf.

Antimycotic Agents, XII: 2-Ureidopyrimidines

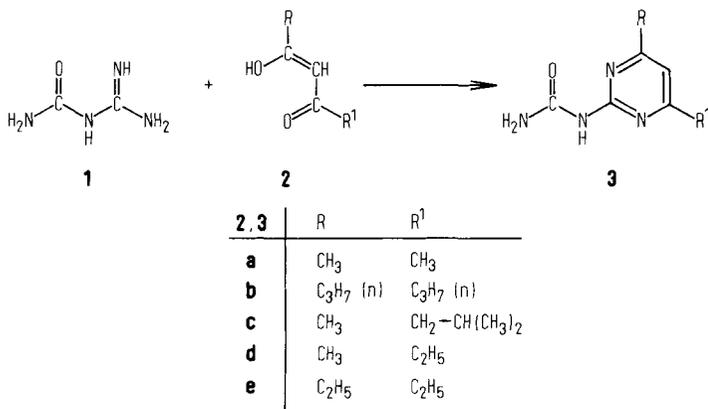
Condensation of guanidinecarboxamide (**1**) with the β -diketones **2a–e** leads to the 2-ureidopyrimidines **3a–e**, while **3f** results from the interaction of **1** with 3-oxobutyraldehyde dimethylacetal (**4**). Compound **3d** in particular exhibits marked antimycotic activity.

Im Rahmen unserer Arbeiten über die Entwicklung neuer antimykotisch wirksamer Substanzen konnten wir zeigen, daß speziell sechsgliedrige stickstoffhaltige Heterocyclen bei geeigneter Substitution in dieses Gebiet führen. So können s-Triazin- und Pyrimidinderivate antimykotische Effekte auslösen, wie das gegen *Pyricularia oryzae* wirksame 2-Amino-4-[2-(trifluormethyl)anilino]-s-triazin²⁾ oder das gegen *Botrytis cinerea* und *Penicillium italicum* gerichtete³⁾ 2-Methoxy-4,6-dimethylpyrimidin⁴⁾. Auffallend sind in verschiedenen heterocyclischen Antimykotika weitere zusätzliche Stickstofffunktionen, wie in dem systemisch wirkenden 1-(N-Butylcarbamoyl)-2-(methoxycarboxamido)benzimidazol⁵⁾ oder 3,5-Dimethyl-4-nitroso-1-phenylpyrazol⁶⁾.

Unter diesem Aspekt wurde die Einbeziehung der Ureidogruppe in die vorliegenden Untersuchungen angestrebt. Verwirklichung fand diese Konzeption in der Kondensation des in Derivatform beim Einsatz gegen Leishmanien⁷⁾ und Malaria⁸⁾ bereits bewährten Guanidincarbonsäureamids (**1**) mit β -Dicarbonylverbindungen. Als optimales Reaktionsmedium sowohl für das hydrophile Carbonsäureamid **1** als auch für das lipophile β -Diketon **2** erwies sich ein Gemisch von Ethanol/Wasser (1 : 1). Da **1** bei höheren Temperaturen leicht NH_3 abspaltet⁹⁾, wurde im Normalfall eine Reaktionstemperatur von 80° eingehalten. Bei intensivem Rühren stellte sich eine Reaktionszeit von 1.5 bis 4 h als ausreichend heraus. Bei der zu 4,6-Dimethyl-2-ureidopyrimidin (**3a**) führenden Kondens-

sation von **1** mit 2,4-Pentandion (**2a**) erwies sich ein Verfahren bei Raumtemp. und bei der 4,6-Dipropyl-2-ureidopyrimidin (**3b**) liefernden Umsetzung von **1** mit 4,6-Nonandion (**2b**) eine Durchführung bei 60° als am zweckmäßigsten. In beiden Fällen mußte dafür die Reaktionszeit auf 48 h verlängert werden.

Antimykotika mit kettenverzweigter Struktur, wie Thymol^{9,10}, stimulierten in besonderem Maße den Einsatz von 6-Methyl-2,4-heptandion (**2c**), das bei der Kondensation mit **1** 4-Isobutyl-6-methyl-2-ureidopyrimidin (**3c**) ergab. In entsprechender Weise konnte bei der Kondensation von **1** mit 2,4-Hexandion (**2d**) das 4-Ethyl-6-methyl- (**3d**) und mit 3,5-Heptandion (**2e**) das 4,6-Diethyl-2-ureidopyrimidin (**3f**) erhalten werden.

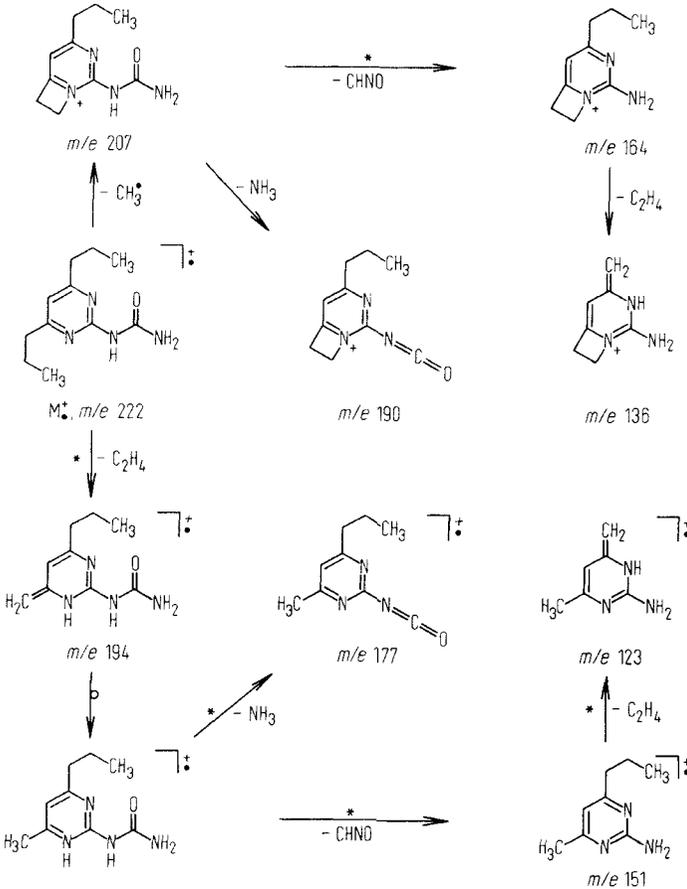


Strukturtyp **3** wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. So erscheinen in den IR-Spektren als Charakteristikum der untersuchten Verbindungen aufgrund der Streckschwingungen der NH- und NH₂-Gruppen drei breite Absorptionsbanden zwischen 3400 und 3100 cm⁻¹, während die entsprechenden Deformationsschwingungen zwischen 1600 und 1500 cm⁻¹ liegen. In diesem Bereich fallen sie mit den C=C- und C=N-Valenzschwingungen des Pyrimidinringes, die in zwei ausgeprägten Banden sichtbar werden, zusammen. Um 1690 cm⁻¹ absorbiert die Carbonylgruppe des Harnstoffsubstituenten, dessen C-N-Streckschwingung zusammen mit den Skelettschwingungen des Pyrimidinringes zwei Banden zwischen 1400 und 1300 cm⁻¹ bilden. Aliphatische Substitution geht aus den zwischen 2995–2910 cm⁻¹ liegenden asymmetrischen und den im Bereich von 2875–2865 cm⁻¹ auftretenden symmetrischen Valenzschwingungen der CH₃- und CH₂-Gruppen hervor. Die dazugehörigen Deformationsschwingungen erscheinen in mehr oder weniger starker Intensität um 1460 cm⁻¹. Durch Kettenverzweigung wird das Auftreten weiterer Banden im Bereich von 1250–910 cm⁻¹ veranlaßt.

Gemeinsamkeiten in den ¹H-Kernresonanz-Spektren zeigen die in deuteriertem Dimethylsulfoxid aufgenommenen 2-Ureidopyrimidine in den Signalen für das aromatische Proton in 5-Stellung bei 6,8 ppm und das N-H-Proton bei 9,1 ppm. Die Protonen der NH₂-Gruppe erscheinen im Bereich von 9,0–6,5 ppm und können durch eine chemische Verschiebung von etwa 1,6 ppm, verursacht durch die Einstellung cis und trans zur Carbonylgruppe¹², voneinander unterschieden werden.

Der massenspektrometrische Abbau der 2-Ureidopyrimidine zeigt Unterschiede hinsichtlich der Substituenten in 4- und 6-Stellung. Während der Harnstoffrest die Neutralteilchen NH₃ und CHNO

abspaltet, werden als Bruchstücke der Alkylgruppen meist Methyl- und Wasserstoffradikale beobachtet. Bei Alkylgruppen mit mindestens drei linearen C-Atomen tritt zusätzlich *McLafferty*-Umlagerung auf, und das entsprechende Kohlenwasserstofffragment wird eliminiert. Die meisten der beschriebenen Übergänge lassen sich durch metastabile Peaks belegen. Anhand des Fragmentierungsschemas von **3b** seien einzelne typische Abbauschritte der dargestellten Verbindungsklasse aufgezeigt, wobei die Bruttoformeln der entstehenden Ionen durch Hochauflösung gesichert wurden (Tab. 1).



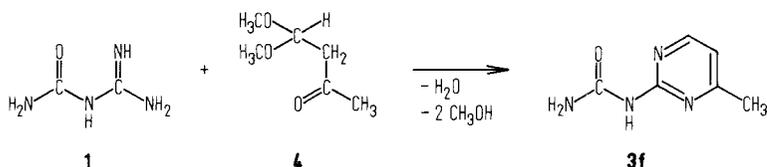
Der chemische Strukturbeweis für Strukturtyp **3** liegt in der Identität der aus **1** + **2a** wie vorstehend beschrieben hergestellten Verbindung **3a** mit einer auf anderem Wege¹³⁾ erhaltenen Substanzprobe **3a**.

Durch Variation der Ausgangskomponenten ist es auch möglich, Strukturtyp **3** mit nur 1 Alkylgruppe am Pyrimidinring zu synthetisieren. Die Kondensation von **1** mit

Tab. 1: Ergebnis der exakten Massenbestimmung des Massenabbaus von **3b**

Bruttoformel	ber. Masse in u	gef. Masse in u	Diff. in mu
C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O	222.14806	222.14779	0.27
C ₁₀ H ₁₅ N ₄ O	207.12459	207.12481	0.22
C ₉ H ₁₄ N ₄ O	194.11676	194.11608	0.68
C ₁₀ H ₁₂ N ₃ O	190.09804	190.09745	0.63
C ₉ H ₁₁ N ₃ O	177.09021	177.08967	0.54
C ₉ H ₁₄ N ₃	164.11877	164.11829	0.48
C ₈ H ₁₃ N ₃	151.11097	151.11089	0.08
C ₇ H ₁₀ N ₃	136.08747	136.08813	0.66
C ₆ H ₉ N ₃	123.07965	123.08011	0.46

3-Oxobutyaldehyddimethylacetal (**4**) als einer den β -Diketonen analogen Dicarboxylverbindung führt im Lösungsmittelgemisch Ethanol/Wasser (1 : 1) nach zweistdg. Rühren bei einer Badtemperatur von 80° zu 4-Methyl-2-ureidopyrimidin (**3f**).



Das in Deuteriodimethylsulfoxid aufgenommene ¹H-Kernresonanz-Spektrum von **3f** zeigt die typischen Signale der Vertreter der 2-Ureidopyrimidine: Ein breites Singulett bei 9,08 ppm für das ringständige NH-Proton und jeweils ein breites Singulett bei ca. 8,2 und 6,8 ppm für die NH₂-Protonen, die teilweise durch die aus der Kopplung der beiden aromatischen Protonen in 6- und 5-Stellung resultierenden Dubletts mit J = 5Hz bei 8,17 und 6,73 ppm überlagert werden. Ferner manifestiert sich die Resonanzbande der Methylprotonen in einem Singulett bei 2,38 ppm. Das Verhältnis der Integrale beträgt von tiefem nach hohem Feld 1 : 2 : 2 : 3. Nach Zugabe von D₂O/CF₃COOD verschwinden die Signale der NH- und der NH₂-Protonen.

In der Prüfung auf biochemische Wirkungen zeigte **3d** einen markanten Hemmeffekt gegen *Pythium ultimum*. Ferner weist **3f** algizide Wirksamkeit gegen *Chlorella* auf.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

Schmp.: (unkorr.): Schmelzpunktsapparatur nach Linström. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – ¹H-NMR: Varian A-60 A und T 60 mit TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian CH 7. – DC oder SC: Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

4,6-Dimethyl-2-ureidopyrimidin (3a)

Eine Lösung von 10,2 g (0,1 mol) Guanidincarbonsäureamid (**1**) in 40 ml Wasser wird mit 10,0 g (0,1 mol) 2,4-Pentandion (**2a**) und 40 ml Ethanol versetzt. Die Suspension wird 48 h bei Raumtemp. gerührt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen. Aus 50proz. Ethanol kristallisiert **3a** in farblosen Nadeln vom Schmp. 209°. Ausb. 2,5 g (15 % d. Th.). IR (KBr): 3370, 3310, 3210, 3155 (NH), 2950 (CH₃), 1680 (C=O), 1600, 1570, 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9,12* (s, breit; 1H, 2-NH-CO-NH₂), ca. 8,5 und 7,0* (sehr breit; 2H, 2-NH-CO-NH₂), 6,75 (s; 1H, 5-H), 2,33 (s; 6H, 4,6-CH₃), *austauschbar mit D₂O/CF₃COOD. – MS (70 eV/200°): m/e = 166 (7 %; M⁺), 149 (3 %; –NH₃), 123 (100 %; –CHNO), 96 (53 %; –CHNO, –HCN, m* gef. 75,0, m* ber. 74,93), 82 (11 %; –CHNO, –CH₃CN). – C₇H₁₀N₄O (166,2) Ber.: C 50,6 H 6,06 N 33,7; Gef.: C 50,6 H 6,04 N 34,0.

4,6-Dipropyl-2-ureidopyrimidin (3b)

8,2 g (80 mmol) **1** und 12,5 g (80 mmol) 4,6-Nonandion (**2b**) werden in 100 ml 50proz. Ethanol gelöst und bei 60° Badtemp. 48 h gerührt. Nach dem Abkühlen scheiden sich während 5tägigen Stehens farblose Kristalle ab, die aus Ligroin (90–100°) umkristallisiert einen Schmp. von 134° ergeben. Ausb. 1,2 g (5 % d. Th.). IR (KBr): 3340, 3210, 3140 (NH), 2960, 2870 (CH₃, CH₂), 1695 (C=O), 1590, 1550 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9,10* (s, breit; 1H, 2-NH-CO-NH₂), ca. 8,6–7,0* (s, sehr breit; 2H, 2-NH-CO-NH₂), 6,77 (s; 1H, 5-H), ca. 2,6 (überlagert von [D₃]DMSO, 4H, 4,6-CH₂-CH₂-CH₃ (in [D₆]DMSO + D₂O/CF₃COOD: 2,73, t; J = 7Hz)), 1,67 (sext; 4H, J = 7Hz, 4,6-CH₂-CH₂-CH₃), 0,91 (t; 6H, J = 7Hz, 4,6-CH₂-CH₂-CH₃), *austauschbar mit D₂O/CF₃COOD. – MS (70 eV/80°): m/e = 222 (12 %; M⁺), 207 (20 %; –CH₃), 194 (100 %; –C₂H₄, m* gef. 169,5, m* ber. 169,53), 190 (8 %; –CH₃, –NH₃), 177 (15 %; –C₂H₄, –NH₃, m* gef. 161,5, m* ber. 161,49), 164 (33 %; –CH₃, –CHNO, m* gef. 130,0, m* ber. 129,93), 151 (52 %; –C₂H₄, –CHNO, m* gef. 117,5, m* ber. 117,53), 136 (9 %; –CH₃, –CHNO, –C₂H₄), 123 (29 %; –C₂H₄, –CHNO, –C₂H₄, m* gef. 100,2, m* ber. 100,19). – C₁₁H₁₈N₄O (222,3) Ber.: C 59,4 H 8,16 N 25,2; Gef.: C 59,2 H 8,07 N 25,5.

4-Isobutyl-6-methyl-2-ureidopyrimidin (3c)

Eine Lösung von 10,2 g (0,1 mol) **1** in 40 ml Wasser wird mit 14,2 g (0,1 mol) 6-Methyl-2,4-heptandion (**2c**) und 40 ml Ethanol versetzt. Die Suspension wird 2 h auf dem Wasserbad bei 80° gerührt. Nach Abkühlen scheidet sich ein Niederschlag ab, der aus 50proz. Essigsäure farblose Kristalle vom Schmp. 167° liefert. Ausb. 1,4 g (6,7 % d. Th.). – IR (KBr): 3330, 3210, 3140 (NH), 2960, 2870 (CH₃, CH₂, CH), 1690 (C=O), 1595, 1560, 1550 cm⁻¹ (NH-, NH₂-Deform., C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9,13* (s, breit; 1H, 2-NH-CO-NH₂), ca. 8,6 und 7,0* (sehr breit; 2H, 2-NH-CO-NH₂), 6,77 (s, 1H, 5-H), ca. 2,4 (überlagert von [D₃]DMSO; 2H, 4-CH₂-CH(CH₃)₂), 2,37 (s; 3H, 6-CH₃), 2,5–1,7 (m; 1H, 4-CH₂-CH(CH₃)₂), 0,90 (d; 6H, J = 6Hz, 4-CH₂-CH(CH₃)₂), *austauschbar mit D₂O/CF₃COOD. – MS (70 eV/35°): m/e = 208 (6 %; M⁺), 193 (22 %; –CH₃, m* gef. ca. 180,0, m* ber. 179,08), 176 (7 %; –CH₃, –NH₃), 166 (100 %; –C₃H₆), 150 (31 %; –CH₃, –CHNO, m* gef. ca. 116,5, m* ber. 116,58), 123 (96 %; –C₃H₆, –CHNO), 96 (14 %; –C₃H₆, –CHNO, –HCN). – C₁₀H₁₆N₄O (208,3) Ber.: C 57,7 H 7,74 N 26,9; Gef.: C 57,6 H 7,70 N 26,9.

4-Ethyl-6-methyl-2-ureidopyrimidin (3d)

Entsprechend der Darstellung von **3c** werden 10,2 g (0,1 mol) **1** mit 11,4 g (0,1 mol) 2,4-Hexandion

(**2d**) umgesetzt, Reaktionszeit 90 Min. Anschließend wird i. Vak. zur Trockne eingeeengt und der kristalline Rückstand nach Waschen mit Wasser aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 4,0 g (22 % d. Th.); Schmp. 168°; farblose Nadeln. – IR (KBr): 3300, 3140 (NH), 2965 (CH₃, CH₂), 1680 (C=O), 1580, 1535 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9,12* (s, breit; 1H, 2-NH-CO-NH₂), 9,0–6,5* (sehr breit; 2H, 2-NH-CO-NH₂), 6,80 (s; 1H, 5-H), 2,65 (q; 2H, J = 7,5 Hz, 4-CH₂-CH₃), 2,37 (s; 3H, 6-CH₃), 1,18 (t; 3H, J = 7,5 Hz, 4-CH₂-CH₃), *austauschbar mit D₂O/CF₃COOD. – MS (70 eV/35°): m/e = 180 (9 %; M⁺), 163 (4 %; -NH₃), 137 (66 %; -CHNO), 136 (100 %; -CHNO, -H), 109 (19 %; -CHNO, -H, -HCN). – C₈H₁₂N₄O (180,2) Ber.: C 53,3 H 6,71 N 31,1; Gef.: C 53,2 H 6,63 N 31,1.

4,6-Diethyl-2-ureidopyrimidin (**3e**)

Wie bei **3d** beschrieben, läßt sich **3e** durch 90min Rühren eines aus 10,2 g (0,1 mol) **1** und 13,0 g (0,1 mol) 3,5-Heptandion (**2e**) bestehenden Reaktionsgemisches herstellen. Durch Umkristallisieren aus Ethanol entstehen farblose würfelförmige Kristalle vom Schmp. 190°. Ausb. 4,5 g (23 % d. Th.). – IR (KBr): 3360, 3330, 3220, 3140 (NH), 2965, 2865 (CH₃, CH₂), 1700, 1670 (C=O), 1575, 1535 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9,13* (s, breit; 1H, 2-NH-CO-NH₂), ca. 8,5 und 7,2* (sehr breit; 2H, 2-NH-CO-NH₂), 6,82 (s; 1H, 5-H), 2,65 (q; 4H, J = 7Hz, 4,6-CH₂-CH₃), 1,20 (t; 6H, J = 7Hz, 4,6-CH₂CH₃), *austauschbar mit D₂O/CF₃COOD. – MS (70 eV/75°): m/e = 194 (15 %; M⁺), 177 (5 %; -NH₃, m* gef. 161,5, m* ber. 161,49), 151 (86 %; -CHNO, m* gef. 117,8, m* ber. 117,53), 150 (100 %; -CHNO, -H, m* gef. 149,1, m* ber. 149,00), 136 (8 %; -CHNO, -CH₃), 123 (18 %; -CHNO, -C₂H₄, m* gef. ca. 100,2, m* ber. 100,19). – C₉H₁₄N₄O (194,2) Ber.: C 55,7 H 7,26 N 28,8; Gef. C 55,7 H 7,34 N 28,8.

4-Methyl-2-ureidopyrimidin (**3f**)

Zu einer Lösung von 10,2 g (0,1 mol) **1** in 40 ml Wasser werden 13,2 g (0,1 mol) 3-Oxobutyralsdehydimethylacetal (**4**) und 40 ml Ethanol hinzugefügt. Die Suspension wird 2 h auf dem Wasserbad bei 80° gerührt. Nach Abkühlen scheidet sich ein Niederschlag ab, der aus Ethanol farblose Kristalle vom Schmp. 229° liefert. Ausb. 2,5 g (15 % d. Th.). – IR (KBr): 3315, 3190, 3150 (NH), 2975 (CH₃), 1685 (C=O), 1570, 1560 cm⁻¹ (NH-Deform., C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9,08* (s, breit; 1H, 2-NH-CO-NH₂), ca. 8,2 und 6,8* (sehr breit; 2H, 2-NH-CO-NH₂), 8,17 (d; 1H, J = 5Hz, H-6), 6,73 (d; 1H, J = 5 Hz, H-5), 2,38 (s; 3H, 4-CH₃), *austauschbar mit D₂O/CF₃COOD. – MS (70 eV/150°): m/e = 152 (8 %; M⁺), 135 (2 %; -HCN), 109 (100 %; -CHNO, m* gef. 78,3, m* ber. 78,16), 94 (11 %; -CHNO, -CH₃), 82 (30 %; -CHNO, -HCN, m* gef. 61,8, m* ber. 61,69), 67 (11 %; -CHNO, -CH₃, -HCN, m* gef. 47,8, m* ber. 47,75). – C₆H₈N₄O (152,2) Ber.: C 47,4 H 5,30 N 36,8; Gef.: C 47,5 H 5,46 N 36,9.

Literatur

11. Mitt.: A. Kreutzberger und K. Burgwitz, Arch Pharm. (Weinheim), im Druck.
- A. Kreutzberger und A. Tantawy, Justus Liebigs Ann. Chem. 1977, 1625.
- A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, Arzneim. Forsch. 28, 235 (1978).
- A. Kreutzberger und U.-H. Tesch, Chem. Ber. 109, 3255 (1976).
- E. I. du Pont de Nemours and Co. (Erf. C. D. W. Adams und R. Schlatter), D. O. S. 1956157 (4. Juni 1970); C. A. 73, 35369m (1970).

- 6 G. L. McNew und N. K. Sundholm, *Phytopathol. Z.* 39, 721 (1949).
- 7 N. M. Mattock und W. Peters, *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 69, 449 (1975).
- 8 R. Cranfield, P. J. Goodford, F. E. Norrington, W. H. G. Richards, G. C. Sheppey und S. G. Williams, *Br. J. Pharmacol.* 52, 87 (1974).
- 9 J. Söll und A. Stutzer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 42, 4535 (1909).
- 10 J. M. Cross, C. A. Discher und M. Jannarone, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 44, 637 (1955).
- 11 H. G. Shirk und R. R. Corey, *Arch. Biochem. Biophys.* 38, 417 (1952).
- 12 L. H. Piette, J. D. Ray und R. A. Ogg, *J. Mol. Spectrosc.* 2, 66 (1958).
- 13 S. Birtwell, *J. Chem. Soc.* 1953, 1725.

[Ph 131]

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 266–279 (1980)

Benzimidazoliumsalze durch nucleophile aromatische Substitution

Hans-Michael Wolff und Klaus Hartke*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 7. Juni 1979

Die Kondensation der *N,N'*-Dimethylbenzamidine **5** oder ihrer Lithiumsalze **6** mit *o*-nitrophenyl-substituierten Arylfluoriden liefert die Benzamidine **7**, die bei Erhitzen auf 100–150° durch nucleophile aromatische Substitution zu den Benzimidazolium-nitriten **9** cyclisieren. Das 1,3-Dimethyl-2-phenyl-5-nitrobenzimidazolium-nitrit (**9a**) wird von methanolischer Kalilauge quantitativ zum *N*-Methyl-*N*-(2-methylamino-5-nitro)phenylbenzamid (**11**) hydrolysiert. Das Na-Salz von **11** bildet mit Nitrosyltetrafluorborat **9a** zurück. Der Ringschluß **7** → **9** ergibt sich auch aus den ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren. Voraussetzung für eine erfolgreiche Cyclisierung der Benzamidine **7** sind zwei *N,N'*-Alkylgruppen sowie eine *N*-ständige *o*-Nitrophenylgruppe. Am *N*-Ethyl-*N'*-methylbenzamidin wird gezeigt, daß die reversible 1,3-Wanderung einer *N*-ständigen 2,4-Dinitrophenylgruppe schneller erfolgt als der irreversible Ringschluß zum Benzimidazoliumsalz (vgl. **19** ⇌ **20**); mit einer *N*-ständigen 2-Nitrophenylgruppe sind die Reaktionsgeschwindigkeiten der 1,3-Verschiebung und des Ringschlusses von ähnlicher Größenordnung (vgl. **23** ⇌ **24** → **25**).

Benzimidazolium Salts by Nucleophilic Aromatic Substitution

Condensation of the *N,N'*-dimethylbenzamidines **5** or their lithium salts **6** with *o*-nitrophenyl substituted aryl fluorides leads to the benzamidines **7**. These cyclise on heating up to 100–150° by nucleophilic aromatic substitution to form the benzimidazolium nitrites **9**. The 1,3-dimethyl-2-phenyl-