

- [21] *A. Merbach & J. C. Bünzli*, *Helv.* **54**, 2543 (1971).
 [22] *A. Merbach, R. Good & M. Valloton*, Proceedings of the XVth International Conference on Coordination Chemistry, June 25–30 1973, Vol. II, p. 478; *M. Valloton, E. Turin & A. E. Merbach*, Part XI of this series to be submitted to this journal.
 [23] *Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie* No 49, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
 [24] *W. H. Inskoop, R. W. Schwartz & P. N. Schatz*, *Mol. Phys.* **25**, 804 (1973); *J. C. Collingwood, R. W. Schwartz & P. N. Schatz*, *Mol. Physics* **27**, 1291 (1974).

256. Synthese von Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazolen durch Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester und ihre Überführung in Imidazo[1,2-*a*]benzimidazole

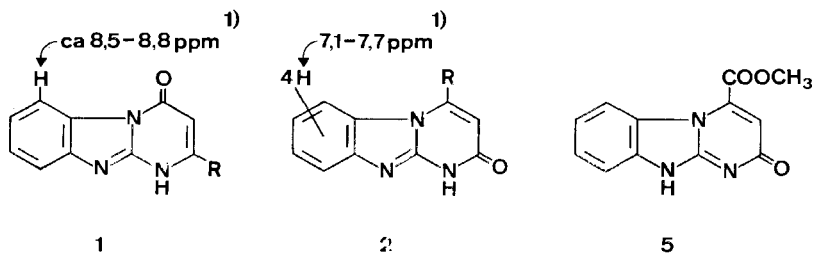
von **Franz Troxler** und **Hans Peter Weber**

Sandoz AG, Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(23. VIII. 74)

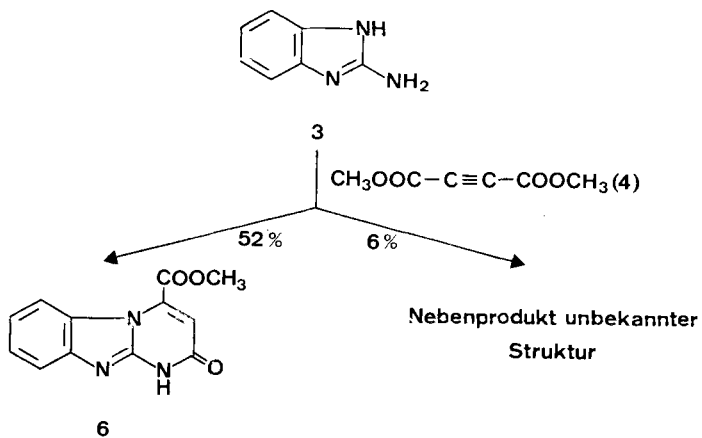
Summary. The main product of the reaction between 2-aminobenzimidazole and dimethyl acetylenedicarboxylate is shown to be methyl 1,2-dihydro-2-oxo-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole-4-carboxylate (**6**), which can be methylated at position 1 to give **7**. Catalytic hydrogenation of **7** leads to the 1,2,3,4-tetrahydro derivative **8**, whereas NaBH₄ reduces the ester and, to some extent, the double bond to yield a mixture of **9** and **10**. When a 1-substituted 1,2-dihydro-4-hydroxymethyl-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-one (for example **11**) is catalytically hydrogenated, the double bond is unaffected, but hydrogenolysis of the alcohol group occurs instead to give **13**. The lactam group is less stable in the tetrahydro series than in the dihydro compounds. For example, the lactam is cleaved when **8** is treated with amines containing a small amount of water, and the monoamides **16** and **17** are formed. Similarly, sodium hydroxyde cleaves the lactam under mild conditions to the dicarboxylic acid **19**, which can be converted to 2,3-dihydro-1-methyl-2-oxo[1*H*]imidazo[1,2-*a*]benzimidazole-3-acetic acid (4-methyl)piperazide (**20**) with thionyl chloride and *N*-methylpiperazine. However, when **7** is treated with methylamine at low temperature, the amide **22** is formed, whilst at room temperature the amine attacks both the ester and the double bond to give **23**. The structure of **8** was confirmed by X-ray analysis.

Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole waren bisher zugänglich durch Kondensation von 2-Aminobenzimidazolen mit Malonestern [1] [2], β -Diketonen [2] [3], β -Ketoestern oder funktionellen Derivaten davon [2] [4] [5], α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten [6] [7] oder Acetylen-carbonsäureestern [4] [6] [7]. In den Fällen, wo die Kondensation zu zwei isomeren Tricyclen, z. B. **1** und **2**, führen kann, erfolgte die Struk-

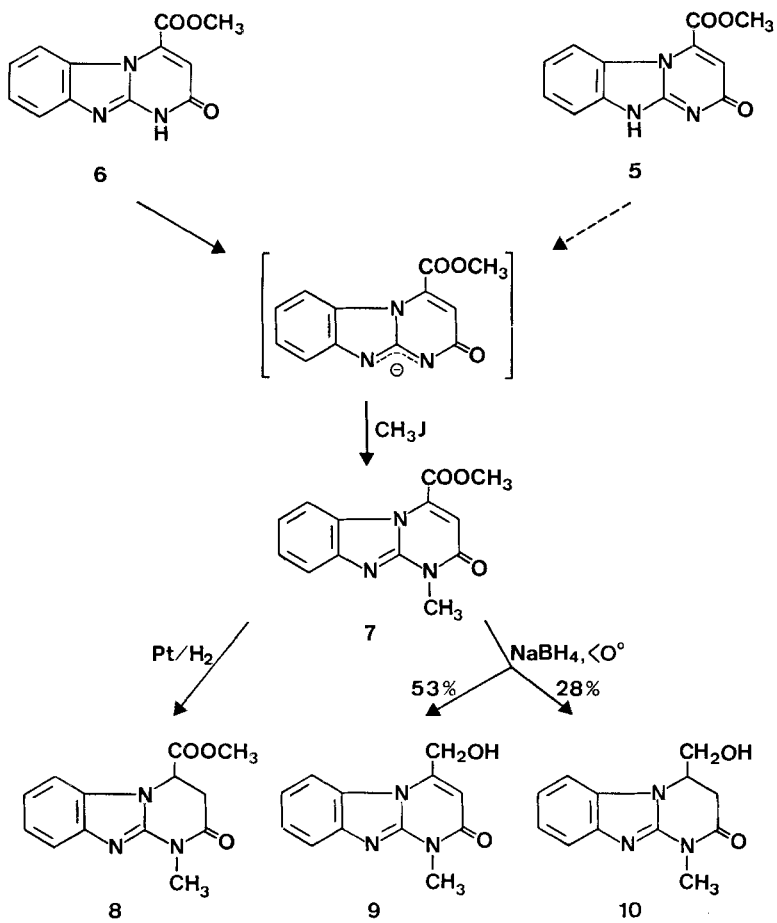


¹⁾ In CDCl₃ [7].

Schema 1



Schema 2



turzuordnung, soweit überhaupt Argumente dafür diskutiert werden, im wesentlichen aufgrund der Tatsache, dass im NMR. das Proton der 6-Stellung der Verbindungen vom Typ **1** bei tieferem Feld erscheint als die Signale der anderen aromatischen Protonen [4] [6] [7].

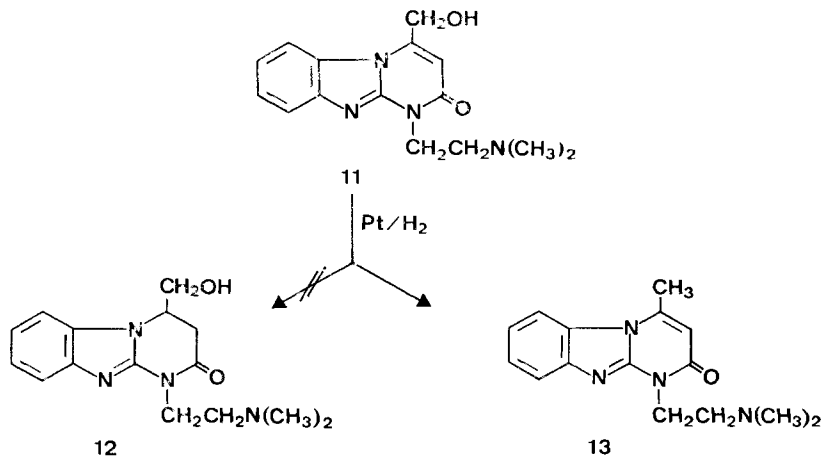
In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (**3**) mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**4**) und geben einige Beiträge zur Chemie der Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole.

Nach Ogura *et al.* [4] führt Kondensation von **3** mit **4** zu **5**; ein stichhaltiges Argument für diese Strukturzuordnung fehlt jedoch. Tropften wir zu einer Lösung von 2-Aminobenzimidazol in Dioxan bei *ca.* 35° langsam 1,6 Mol-Äqu. **4**, so kristallisierte in 50% Ausbeute ein Hauptprodukt aus, dem Struktur **6** zugeordnet werden muss. Durch Chromatographie der Mutterlauge von **6** an Kieselgel liess sich, neben weiterem **6**, in 6% Ausbeute ein Nebenprodukt **A** noch unbekannter Struktur (*Schema 1*) isolieren.

Die Zuordnung von Struktur **6** für das Hauptprodukt der Kondensation folgt aus dem Ergebnis der Röntgen-Strukturanalyse des in zwei Stufen aus **6** zugänglichen **8** (siehe Diskussion von *Schema 2*). Damit in Einklang steht sein NMR.-Spektrum: die vier benzolischen Protonen erscheinen als Multiplett zwischen 7,2 und 7,7 ppm (in (CD₃)₂SO); kein aromatisches Proton zeigt die von einer Verbindung des Typs **1** zu erwartende Verschiebung gegen tieferes Feld. Eine solche fehlt auch im NMR. des Nebenprodukts **A**, weshalb für dieses eine Struktur des Typs **1** ebenfalls unwahrscheinlich ist. Ebensovwenig wahrscheinlich scheint dafür auch die durch Ogura [4] vorgeschlagene Struktur **5**, da das Methylierungsprodukt von **A** nicht identisch ist mit **7**, dem Methylierungsprodukt von **6** (vgl. *Schema 2*). Die Struktur von **A** bleibt damit vorläufig hypothetisch.

Das Proton der NH-Gruppe von **6** lässt sich mittels NaH ablösen und das gebildete Anion mit Alkylhalogeniden umsetzen. Die auf diese Weise erhaltene Methylverbindung **7** konnte mit Platinkatalysator zu **8** hydriert werden, dessen Struktur

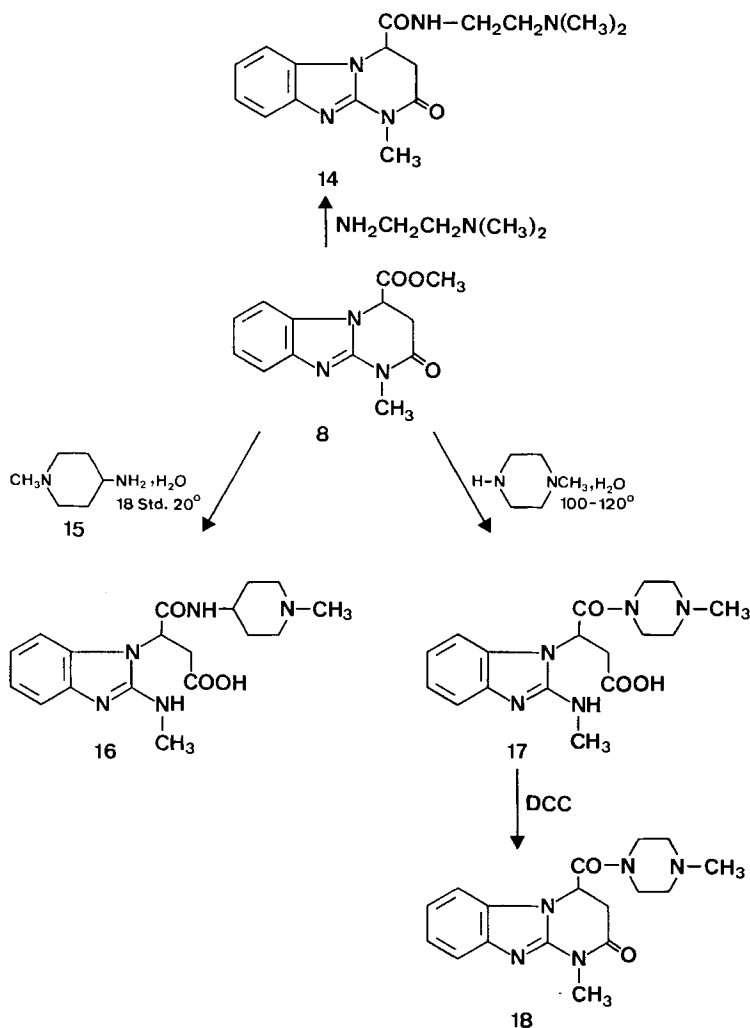
Schema 3



durch eine *Röntgen*-Strukturanalyse sichergestellt wurde (vgl. [8]). Daraus folgt für die nichthydrierte N-Methylverbindung eindeutig Struktur **7**. Als Vorstufe des Methylierungsproduktes **7** kamen nun sowohl **5** wie auch **6** in Betracht, da aus beiden das gleiche ambidente Anion gebildet werden kann. Eine Entscheidung zwischen **5** und **6** kann aufgrund von UV.-Spektren getroffen werden: diejenigen von **7** und seiner Vorstufe sind praktisch identisch, weshalb wir dieser die Struktur **6** zuordnen. Reduktion von **7** mit NaBH_4 führte schon unterhalb 0° zu einem Gemisch der Alkohole **9** und **10** (Schema 2).

Katalytische Reduktion von **11** mit Platin führte bemerkenswerterweise nicht zu **12**; vielmehr wurde die Hydroxylgruppe reaktiv entfernt, während die Doppelbindung intakt blieb (Schema 3).

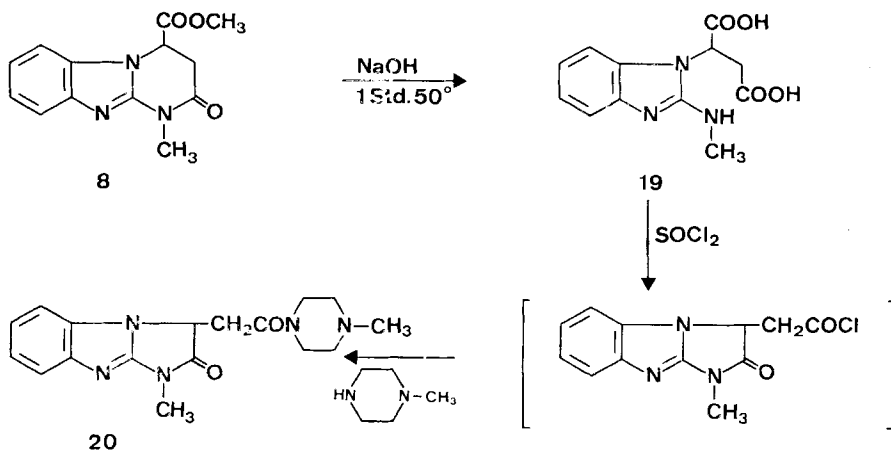
Schema 4



In den Dihydroverbindungen vom Typus **8** ist die Lactamgruppe labil und verhältnismässig leicht spaltbar. So liess sich **8** mittels *N,N*-Dimethyl-äthylendiamin bei Raumtemperatur und kurzer Einwirkungsdauer glatt in das Amid **14** überführen. Bei längerer Einwirkungsdauer erfolgte zunehmend auch Lactam-Ringöffnung. Liessen wir **8** mit feuchtem **15** 18 Stunden bei Raumtemperatur stehen, konnten wir **16** in hoher Ausbeute isolieren. Erwärmen von **8** mit *N*-Methylpiperazin unter nicht-wasserfreien Bedingungen auf 100–120° führte in 79% Ausbeute zum Dicarbonsäure-monopiperazid **17**, das wir mittels Dicyclohexyl-carbodiimid (DCC) zu **18** cyclisierten (*Schema 4*).

Kurzes Erwärmen von **8** mit methanolisch/wässriger NaOH auf 50° führte zur Dicarbonsäure **19**. Kochte man diese mit SOCl₂ und fügte nach dem Vertreiben des Überschusses zum Chlorierungsprodukt Methylpiperazin, so bildete sich ein Lactam-carbonsäurepiperazid, dem wir aus nachstehend diskutierten Gründen Formel **20** zuschreiben (*Schema 5*).

Schema 5



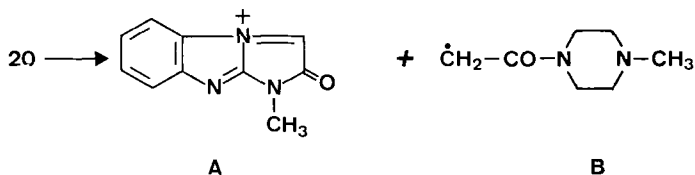
Die Elementaranalysen zeigen, dass **18** und **20** Strukturisomere sind. Für die Richtigkeit der Strukturzuordnungen von **18** und **20** sprechen die Lagen der Carbonylbanden in den IR.-Spektren:

8 (Nujol)	1695 cm ⁻¹ (Lactam)	1735 cm ⁻¹ (Ester)	1620 cm ⁻¹ (C=N)
14 (CH ₂ Cl ₂)	1700 (Lactam)	1685 (Amid)	1620 (C=N)
18 (CH ₂ Cl ₂)	1695 (Lactam)	1660 (Amid)	1620 (C=N)
20 (CH ₂ Cl ₂)	1750 (Lactam)	1640–1655 komplex	–

Aus diesen Absorptionen schliessen wir, dass es sich bei **18** um ein Sechsringlactam, bei **20** dagegen um ein Fünfringlactam handelt²⁾.

Auch das Massenspektrum von **20** ist mit der angenommenen Struktur in Einklang; es musste erwartet werden, dass die Verbindung leicht zu **A** + **B** fragmentiert wird:

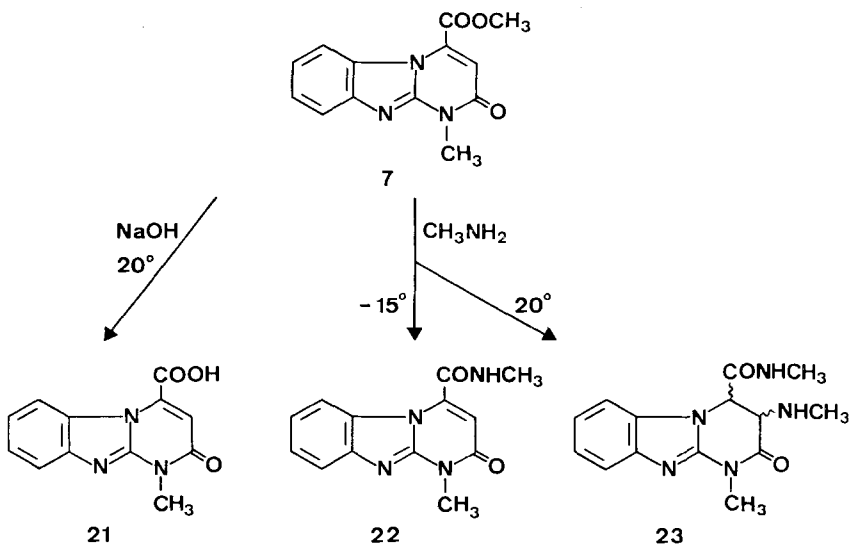
²⁾ IR.-Banden von 2,3-Dihydro-3-oxo-2,2-diphenyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol nach Bird [9]: 1760 cm⁻¹ (C=O), 1660 cm⁻¹ (C=N).



Tatsächlich findet sich im Massenspektrum von **20** ein intensives Signal der Masse 186, das vom Fragment **A** stammen kann. Im Massenspektrum von **18** fehlt dagegen erwartungsgemäss ein entsprechendes Fragment der Masse 186.

Im Gegensatz zur Lactamgruppe in **8** scheint diejenige in nichthydrierten Verbindungen stabiler zu sein; **7** wird durch NaOH bei Raumtemperatur zur Monocarbonsäure **21** verseift. Einwirkung von Methylamin auf **7** bei -15° liefert das Methylamid **22**, bei Raumtemperatur dagegen wurde ausserdem Methylamin an die Doppelbindung addiert unter Bildung von **23**. Die Lage der Methylamingruppe in **23** folgt aus dem Spinkopplungssystem im NMR.-Spektrum, doch erlaubt dieses keine Aussage über die Stereochemie der Verbindung (Schema 6).

Schema 6



Experimenteller Teil

unter Mitarbeit von *Felix Kohler*

Allgemeines. NMR.-Spektren sind bei 60 MHz aufgenommen; interner Standard Tetramethylsilan = 0 ppm; Anordnung der Daten: chemische Verschiebung in ppm (Anzahl Protonen) Signalform [Kopplung(en)] (Zuordnung); Signalformen: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multipllett. – Anordnung der UV.-Daten: λ_{\max} (log ϵ), ($\lambda_{\text{schulter}}$ [log ϵ]). – Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

1. *1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimido[7,2-a]benzimidazol-4-carbonsäure-methylester (6) und Nebenprodukt unbekannter Struktur (A).* Zu einer Lösung von 100 g **3** in 5,5 l Dioxan tropfte man bei $32\text{--}35^\circ$

eine Lösung von 172 g (1,6 Mol-Äqu.) **4** und rührte das Gemisch noch 6 Std., wobei nach 45 Min. Kristallisation von **6** einsetzte. Nach Kühlen auf 0° filtrierte man und engte die Mutterlauge mehrmals bis zur erneuten Kristallisation ein, was die Isolierung von 91 g reinen **6** erlaubte. Die Mutterlauge chromatographierte man an 30 Teilen Kieselgel, wobei mit Methylchlorid + 1% Alkohol Nebenprodukte und mit Methylchlorid + 5% Alkohol ein hauptsächlich aus **A** + **6** bestehendes Gemisch eluiert wurde. Dieses lieferte beim Aufkochen mit Methylchlorid 17 g kristallines Gemisch von **A** + **6**, das mit Tetrahydrofuran aufgeköcht wurde, wobei 4 g **6** ungelöst blieben. Die Mutterlauge kristallisierten wir aus Methylchlorid/Äther und erhielten 11 g **A**.

A: 11 g (6%). Smp. 215–218°. $C_{12}H_9N_3O_3$ (243,2). – UV. (Äthanol): 270,5 (4,28), 319,5 (3,89), IR. (Nujol): Banden u. a. bei 1645, 1710, 1750 cm^{-1} . NMR. $((CD_3)_2SO)$: 3,8 (3) s $(COOCH_3)$, 6,9 (1) s, 7,15–7,85 (4) m (arom. H).

6: 95 g (52%). Smp. 228–229° (Dimethylformamid/Äther). $C_{12}H_9N_3O_3$ (243,2). – UV. (Methanol): 207 (4,52), 243 (4,40), 310 (3,85), (262 [4,07]). IR. (Nujol): 1660/1680/1690 komplex, 1745 cm^{-1} . NMR. $((CD_3)_2SO)$: 4,1 (3) s $(COOCH_3)$, 6,5 (1) s (H-3), 7,1–7,65 (4) m (arom. H).

2. *1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-carbonsäure-methylester (7)*. Eine Lösung von 40 g **6** in 3,4 l Dimethylformamid wurde mit 8,75 g 50proz. NaH-Suspension in Toluol 30 Min. bei 60° gerührt, und dann bei Raumtemperatur eine Lösung von 25,7 g Methyljodid in 350 ml Dimethylformamid zuge tropft. Man rührte 1 Std. bei Raumtemperatur, eine weitere bei 60°, verdampfte dann zur Trockne, schüttelte den Rückstand mit Eis und filtrierte das ungelöste Kristallisat ab. Umkristallisation aus Methylchlorid/Äther gab 29,7 g (70%) **7**. Smp. 170–172°. $C_{13}H_{11}N_3O_3$ (257,2). – UV. (Methanol): 212 (4,51), 250 (4,36), 306 (3,80) (264 [4,08]), (270 [4,02]). IR. (Methylchlorid): Banden u. a. bei 1640, 1685, 1750 cm^{-1} . NMR. $((CD_3)_2SO)$: 3,6 (3) s $(N-CH_3)$, 4,1 (3) s $(COOCH_3)$, 6,6 (1) s (H-3), 7,15–7,7 (4) m (arom. H).

3. *1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-carbonsäure-methylester (8)*. Eine Lösung von 20 g **7** in 4 l Methanol wurde mit 4 g vorhydriertem Adams-Platin und Wasserstoff geschüttelt, wobei im Laufe von 15 Std. 2,3 l Wasserstoff aufgenommen wurden (1 Mol-Äqu. = 1,96 l). Die vom Katalysator befreite Lösung kristallisierte beim Einengen spontan und wurde noch mit etwas Äther versetzt. 19 g. Smp. 177–179°. $C_{13}H_{13}N_3O_3$ (259,3). – IR. (Nujol): u. a. Banden bei 1620, 1695, 1735 cm^{-1} ; keine Banden im NH/OH-Bereich.

4. *1,2-Dihydro-4-hydroxymethyl-1-methyl-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (9)* und *1,2,3,4-Tetrahydro-4-hydroxymethyl-1-methyl-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (10)*. Eine Lösung von 14 g **7** in 2 l heissem Methanol kühlte man auf 10° ab (teilweise Kristallisation) und streute dazu im Laufe von 10 Min. bei 5–8° 3 g $NaBH_4$. Das Ausgangsmaterial ging schnell in Lösung, die gelbe Färbung derselben verschwand, und noch während der Reduktion begann die Kristallisation farbloser Nadeln. Nach 30 Min. filtrierte man das aus reinem **9** bestehende Kristallisat ab, verdampfte die Mutterlauge zur Trockne und versetzte den Trockenrückstand mit Wasser, wobei **10** sogleich auskristallisierte.

9: 6,7 g (53,5%). Smp. 287–288° (Methylchlorid/Methanol). $C_{12}H_{11}N_3O_2$ (229,2). – NMR. $((CD_3)_2SO)$, 100°: 3,6 (3) s $(N-CH_3)$, 4,95 (2) d [$J = 5$ Hz] (CH_2-OH) , 5,8 (1) t [$J = 5$ Hz] austauschbar (CH_2-OH) , 6,2 (1) s (H-3), 7,15–7,85 (4) m (arom. H).

10: 3,5 g (28%). Smp. 194–197° (Methanol/Äther). $C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231,3). – NMR. $((CD_3)_2SO)$: 2,84 (1) q (H_b-3), 3,31 (1) q (H_a-3), 3,38 (3) s $(N-CH_3)$, 3,68 (2) m (CH_2-OH) , 4,78 (1) m (H-4), 5,21 (1) t (OH), 7,0–7,7 (4) m (arom. H). Kopplungen: $J_{3a/3b} = 16,5$ Hz, $J_{2/3b} = 1,5$ Hz, $J_{2/3a} = 7,5$ Hz, $J_{OH/CH_2OH} = 5,0$ Hz.

5. *1-Dimethylaminoäthyl-1,2-dihydro-4-hydroxymethyl-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (11)*. Herstellt analog **9**. Smp. 197–198° (Essigester). $C_{18}H_{18}N_4O_2$ (286,3).

6. *1-Dimethylaminoäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-hydroxymethyl-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (12)*. Hergestellt analog **10**. Smp. 152–154° (Methylchlorid/Äther). $C_{15}H_{20}N_4O_2$ (288,3).

7. *1-Dimethylaminoäthyl-1,2-dihydro-4-methyl-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (13)*. Eine Lösung von 2,7 g **11** und 1,5 g Weinsäure in 50 ml Wasser wurde mit 1 g vorhydriertem Adams-Platin und Wasserstoff geschüttelt, wobei im Laufe von 7 Std. 270 ml Wasserstoff verbraucht wurden (1 Mol-Äqu. = 236 ml). Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat zur Trockne verdampft und der Rückstand zwischen verd. Natronlauge und Methylchlorid ausgeschüttelt. Das durch Verdampfen der getrockneten organischen Phase erhaltene Rohprodukt kristallisierte man

aus Methanol/Äther. Smp. 152–154°. $C_{15}H_{18}N_4O$ (270,3). – NMR. ($CDCl_3$): 2,4 (6) *s* ($N(CH_3)_2$), 2,75 (2) *t* ($N-CH_2$), 2,75 (3) *s* (CH_3), 4,5 (2) *t* ($N-CH_2$), 6,0 (1) *s* (H-3), 7,1–7,9 (4) *m* (arom. H).

8. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-(*N*-dimethylaminoäthyl)-carboxamid (**14**). 5 g **8** wurden mit 50 ml ungetrocknetem *N,N*-Dimethyläthylendiamin geschüttelt, wobei das Ausgangsmaterial im Lauf von ca. 40 Min. vollständig in Lösung ging. Nach 1½ Std. wurde die Lösung durch Filtration durch Talk geklärt. Das Filtrat kristallisierte spontan und wurde mit 100–200 ml Äther verdünnt. Das abfiltrierte Kristallisat besteht aus reinem **14**. Es kann umkristallisiert werden aus Methylenchlorid/Äther. 5 g. Smp. 206–207°. $C_{16}H_{21}N_5O_2$ (315,4).

9. 2-(2-Methylamino-benzimidazol-1-yl)-*N*-(1-methyl-4-piperidyl)-bernsteinsäure-monoamid (**16**). Eine Suspension von 1 g **8** in 10 ml ungetrocknetem 4-Amino-1-methyl-piperidin wurde bei Raumtemperatur geschüttelt, wobei sich im Lauf von ca. 3 Std. eine klare Lösung bildete und bei weiterem Schütteln die Titelverbindung auszukristallisieren begann. Nach 18 Std. verdünnte man mit 30 ml Äther und filtrierte **16** ab. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Methanol/Äther. 0,84 g. Smp. 226–229°. $C_{18}H_{25}N_5O_3$ (359,4). – NMR. ($(CD_3)_2SO$): 1,2–2,0 (6) *m* (Piperidin-H), 2,25 (3) *s* ($N-CH_3$), 2,4–2,9 (3) *m* (Piperidin-H), 3,15 (2) *m* (CH_2-COOH), 3,35 (3) *s* ($N-CH_3$), 4,85 (1) *m* ($CH-CON$), 7,0–7,6 (7, davon 3 austauschbar) *m* (arom. H + $COOH$ + NH + $CONH$).

10. 2-(2-Methylamino-benzimidazol-1-yl)-bernsteinsäure-(4-methyl)piperazid (**17**). Man erhitzte 9,5 g **8** mit 25 ml *N*-Methylpiperazin unter nichtwasserfreien Bedingungen im 110° warmen Bad. Nach 45 Min. war alles gelöst, worauf alsbald die Kristallisation von **17** einsetzte. Nach 2 Std. verdünnte man mit 100 ml Aceton und filtrierte. 10 g. Smp. 180–185° (Aceton). $C_{17}H_{23}N_5O_3$ (345,4).

11. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-carbonsäure-(4-methyl)piperazid (**18**). Man liess eine Lösung von 10 g **17** und 8 g Dicyclohexyl-carbodiimid in 500 ml Dioxan 2 Std. bei Raumtemperatur und weitere 2 Std. bei 50° stehen, verdünnte mit 500 ml Äther, filtrierte vom Dicyclohexylharnstoff ab und verdampfte das Filtrat zur Trockne. Kristallisation des Rückstandes aus Aceton/Äther lieferte 9 g rohes **18**, das an 300 g Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Dabei liessen sich mit Methylenchlorid Nebenprodukte und anschliessend mit Methylenchlorid + 1% Äthanol 4,8 g reines **18** eluieren: Smp. 206–208°. $C_{17}H_{21}N_5O_2$ (327,4). – IR. (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 1620, 1660 und 1695 cm^{-1} , keine Absorption im NH/OH -Bereich. NMR. ($CDCl_3$): 2,2–2,6 (4) *m* (Piperazin-H), 2,35 (3) *s* ($N-CH_3$), 2,65–3,35 (2) *m* [*ABX*-System, $J_{AB} = 16$ Hz, $J_{AX} = 3$ Hz, $J_{BX} = 7$ Hz] (H_2-3), 3,4–3,75 (4) *m* (Piperazin-H), 3,55 (3) *s* ($N-CH_3$), 5,35 (1) *q* [$J_{AX} = 3$ Hz, $J_{BX} = 7$ Hz] (H-4), 6,9–7,75 (4) *m* (arom. H).

12. 2-(2-Methylamino-benzimidazol-1-yl)-bernsteinsäure (**19**). Eine Lösung von 9,7 g **8** in 500 ml Methanol wurde mit 75 ml 1*N* NaOH versetzt; man hielt das Gemisch 1 Std. bei 50° und verdampfte dann zur Trockne. Der Trockenrückstand wurde in 10 ml Wasser gelöst und **19** durch Zusatz von 100 ml 1*N* HCl als Monohydrat gefällt. 11 g. Smp. ca. 180° unter Aufschäumen; bei weiterem Aufheizen Erstarren und erneutes Schmelzen unter Aufschäumen bei 290°. $C_{12}H_{13}N_3O_4$ (263,3).

13. 2,3-Dihydro-1-methyl-2-oxo[1*H*]imidazo[1,2-a]benzimidazol-3-essigsäure-(4-methyl)piperazid (**20**). 9 g **19** wurden mit 200 ml Thionylchlorid 10 Min. unter Rückfluss gekocht, wobei sich zuerst eine honiggelbe Lösung bildete, aus der schnell gelbe Nadeln kristallisierten. Nach Verdampfen des überschüssigen Thionylchlorids suspendierte man den Rückstand in 150 ml Methylenchlorid und tropfte unter Eiskühlung 15 ml *N*-Methylpiperazin zu. Nach 30 Min. Stehen bei Raumtemperatur verdampfte man zur Trockne und schüttelte den Rückstand zwischen Sodälösung und Methylenchlorid aus, worauf die getrocknete organische Phase verdampft und der Rückstand aus Aceton + Äther kristallisiert wurde: 6,7 g **20**, das noch durch eine Spur eines Nebenproduktes verunreinigt war. Zu dessen Abtrennung wurde das Rohkristallisat an 30 Teilen Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid + 1–4% Äthanol Nebenprodukte und mit Methylenchlorid + 10% Äthanol reines **20** eluiert wurde. Smp. 227–229° (Aceton). $C_{17}H_{21}N_5O_2$ (327,4). – IR. (Methylenchlorid): u. a. Banden bei 1640–1655 (komplex), 1750 cm^{-1} , keine Absorptionen im NH/OH -Bereich.

14. 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-carbonsäure (**21**). Eine Lösung von 7 g **7** in 60 ml 1*N* NaOH wurde 1½ Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen, die Lösung dann durch Filtration durch Talk geklärt und **21** durch Zusatz von 70 ml 1*N* HCl gefällt. Smp. 207° (Zers.) (Wasser). $C_{12}H_9N_3O_3$ (243,2).

15. *1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-(N-methyl)carboxamid (22)*. Eine Lösung von 10 g **7** in 150 ml Methylenchlorid versetzte man bei -15° mit 20 ml wasserfreiem Methylamin und hielt das Gemisch 1 Std. bei -20° . Beim Eingengen der Lösung bei -10° erfolgte spontane Kristallisation von **22**, das nach Verdünnen der Lösung mit Äther abfiltriert wurde; 9,6 g. In fast allen Lösungsmitteln ausserordentlich schwer löslich. Kann aus Dimethylformamid/Äther umkristallisiert werden. Smp. 302–303°. $C_{13}H_{12}N_4O_2$ (256,3).

16. *1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-3-methylamino-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-(N-methyl)carboxamid (23)*. Eine Lösung von 10 g **7** in 100 ml Methylenchlorid liess man mit 50 ml wasserfreiem Methylamin 1 Std. bei Raumtemperatur stehen und verdampfte dann zur Trockne. Beim Anfeuchten des halbkristallinen Rückstandes mit Methanol kristallisierten 5,8 g reines **23**. Smp. 148–149°; bei weiterem Aufheizen Erstarren und erneutes Schmelzen bei 250° . $C_{14}H_{17}N_5O_2$ (287,3). – NMR. (Pyridin- D_5): 2,3 (3) *d* (NH- CH_3), 2,9 (3) *d* (NH- CH_3), 3,4–3,65 (2) *m* (H-3 + H-4), 3,55 (3) *s* (N- CH_3), 4,0–4,4 (1) *m* (NH- CH_3), 7,1–8,0 (4) *m* (arom. H), 9,0 (1) *m* (CO-NH).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Ziegler & E. Nölken, *Mh. Chem.* 92, 1184 (1961).
 [2] M. Ridi, S. Checchi & P. Papini, *Ann. Chim.* 44, 769 (1954).
 [3] IG. Farben, DRP. 641 598.
 [4] H. Ogura, M. Kawano, K. Kikuchi & T. Itoh, 3rd Intern. Congr. Heterocycl. Chemistry, 1971, Sendai.
 [5] G. B. Crippa & G. Perroncito, *Gazz. chim. ital.* 65, 1067 (1935); H. Antaki & V. Petrow, *J. chem. Soc.* 1951, 551; L. M. Werbel, A. Curry, E. F. Elslager, C. A. Hess, M. P. Hutt & C. Youngstrom, *J. heterocycl. Chemistry* 6, 787 (1969); A. deCat & A. v. Dormael, *Bull. Soc. chim. Belges* 59, 573 (1950).
 [6] A. W. Chow, D. R. Jakas, B. P. Trotter, N. M. Hall & J. R. E. Hoover, *J. heterocycl. Chemistry* 10, 71 (1973).
 [7] D. W. Dunwell & D. Evans, *J. chem. Soc. Perkin I* 1973, 1588.
 [8] H. P. Weber & F. Troxler, *Helv.* 57, 2364 (1974).
 [9] C. W. Bird, *J. chem. Soc.* 1964, 5284.

257. Die Kristallstruktur von 1,2,3,4-Tetrahydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-carbonsäuremethylester

von Hans Peter Weber und Franz Troxler

Sandoz AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

(23. VIII. 74)

Summary. The crystal structure of 1,2,3,4-tetrahydro-1-methyl-2-oxo-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-carboxylic acid-methylester was investigated by an X-ray analysis in order to determine unequivocally the positions of the substituents. The triclinic structure was solved by the multiresolution method and refined to an $R = 0.0302$ with 1486 structure factors for 222 structural parameters.

Zur Abklärung der Stellung der drei Substituenten am tricyclischen Gerüst der Titelverbindung wurde eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt (Herstellung und Eigenschaften siehe vorgehende Mitteilung [1] Verbindung **8**). Die Konformation der Molekel ist aus der stereoskopischen Abbildung ersichtlich (Fig. 1), die geometrischen Parameter sind in Fig. 2 zusammengestellt.