

- Tieckelmann, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1209; L.A. Walter, W.K. Chang, J. Kenney und I. Douvan, *J. Med. Chem.* 17, 459 (1974); Patente siehe⁶⁾.
- 5 W. Herz und G. Caple, *J. Org. Chem.* 29, 1691 (1964).
- 6 Dissertation U. Quast, Freiburg 1980.
- 7 R.B. Homer und C.D. Johnson in J. Zabicky, Ed., *The Chemistry of Amides*, S. 188 ff, Interscience Publishers, New York 1970 und dort zit. Lit.
- 8 D. Thon und W. Schneider, *Chem. Ber.* 109, 2743 (1976); D. Thon und W. Schneider, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2094; H. Bochow und W. Schneider, *Chem. Ber.* 108, 3475 (1975); W. Schneider und G. Kromholz, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 313, 487 (1980); Dissertation, H. Utz, Freiburg 1979.
- 9 H.K. Hall jr. und R. Zbinden, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 6428 (1958).
- 10 M.B. Robin, F.A. Bovey und H. Bash in J. Zabicky, Ed., *The Chemistry of Amides*, S. 2 ff, Interscience Publishers, New York 1970.
- 11 J. Knabe, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 292, 416 (1959).
- 12 N.J. Leonard und D.F. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 371 (1958); N.J. Leonard und F.P. Hauck jr., ebenda 79, 5279 (1957); N.J. Leonard, R.W. Fulmer und A.S. Hay, ebenda 78, 3457 (1956).
- 13 Dissertation M. Walz, Freiburg, in Vorbereitung.
- 14 Dissertation J. Hoyer, Freiburg 1969.
- 15 Dissertation H.M. Utz, Freiburg 1979.
- 16 Dissertation H.J. Dechow, Freiburg 1969.
- 17 H. Pracejus, M. Kehlen, H. Kehlen und H. Matschiner, *Tetrahedron* 21, 2257 (1965).
- 18 N. Ogata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 34, 245 (1961).
- 19 W. Schneider und D. Pomorin, *Chem. Ber.* 105, 1553 (1972). [Ph 393]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 040-047 (1982)

Zur Amino- und Amidomethylierung von *N,N*-Dimethylanilin und Abkömmlingen

Horst Böhme*, Ulrich Bomke und Jean-Pierre Denis

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6,
3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 25. Februar 1981

N,N-Dimethylanilin (**4**) und *N*-Methylen-morpholiniumchlorid (**10g**) reagieren über 4-Morpholinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**9g**) zu 2,4-Bis(morpholinomethyl)-*N,N*-dimethylanilin (**11g**). Aus 4-Dimethylaminomethyl- oder 4-Pyrrolidinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**9a** bzw. **9e**) und allen eingesetzten Dialkylmethyleniminiumchloriden **10** entstehen hingegen keine zweifach im Kern aminomethylierten Produkte **11** sondern die Quartärsalze **12**.

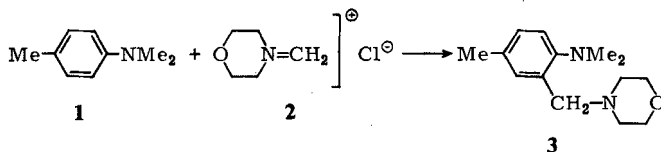
N-Chlormethyl-benzamid (**13a**) oder *N*-Chlormethyl-*N*-methylbenzamid (**13b**) reagieren mit *N,N*-Dimethylanilin zu einem Gemisch der Monoamidomethylierungsprodukte in o- bzw. p-Stellung **14** bzw. **15** und den o,p-disubstituierten Verbindungen **16**. Mit dem phenylogenen Aminal **9a** setzen sich **13a** und **13b** nicht unter Kernsubstitution sondern zu den Quartärsalzen **17** um.

Amino- and Amidomethylation of *N,N*-Dimethylaniline and Related Derivatives

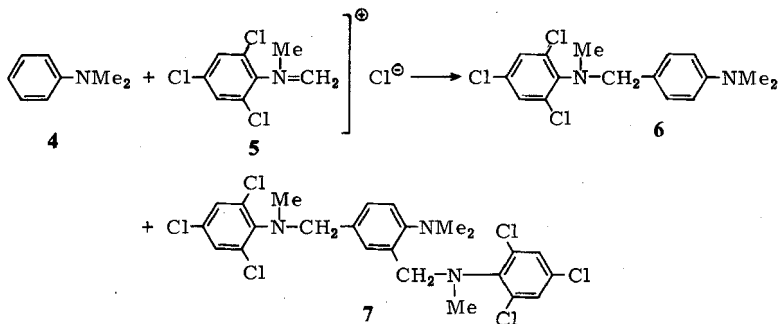
The reaction of *N,N*-dimethylaniline (**4**) with *N*-methylenmorpholinium chloride (**10g**) affords 2,4-bis(morpholinomethyl)-*N,N*-dimethylaniline (**11g**) via 4-(morpholinomethyl)-*N,N*-dimethylaniline (**9g**) as an intermediate. From 4-(dimethylaminomethyl)- or 4-(pyrrolidinomethyl)-*N,N*-dimethylaniline (**9a** and **9e**) and all dialkyl(methylene)iminium chlorides **10** so far used the quaternary salts **12** are formed, rather than the products **11**, which are aminomethylated twice at the aromatic nucleus.

N-Chloromethylbenzamide (**13a**) or *N*-chloromethyl-*N*-methylbenzamide (**13b**) are shown to undergo reaction with *N,N*-dimethylaniline to form a mixture of the monoamidomethylation products **14** and **15** substituted in *o*- and *p*-position, resp., in addition to *o,p*-disubstituted compounds of type **16**. Upon treatment of **13a** and **13b** with the phenylogous aminal **9a** instead of ring substitution amidoalkylation to quaternary salts of type **17** takes place.

Aromaten, deren Nucleophilie durch Hydroxy- oder Dialkylaminogruppen erhöht ist, sind der α -Aminoalkylierung mittels *Mannich*-Reaktion oder durch Umsetzung mit Dialkylmethyleniminiumsalzen zugänglich. Breit untersucht wurden – nicht zuletzt im Zusammenhang mit der Synthese von Arzneistoffen – vor allem Phenole^{1,2)}, wobei auch zweifache Aminomethylierungen beschrieben sind. Phenolether reagieren unvergleichlich träger³⁾. *N,N*-Dialkylaniline werden in *p*-Stellung zu phenylogenen Aminalen^{1,2)} substituiert, während ein Angriff in *o*-Stellung oder eine zweifache Aminomethylierung bisher anscheinend nicht beobachtet wurde. Daß auch eine *o*-Substitution eintreten kann, lehrte die Umsetzung von 4-Methyl-*N,N*-dimethylanilin (**1**) mit *N*-Methylen-morpholiniumchlorid (**2**), die 4-Methyl-2-morpholinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**3**) lieferte.

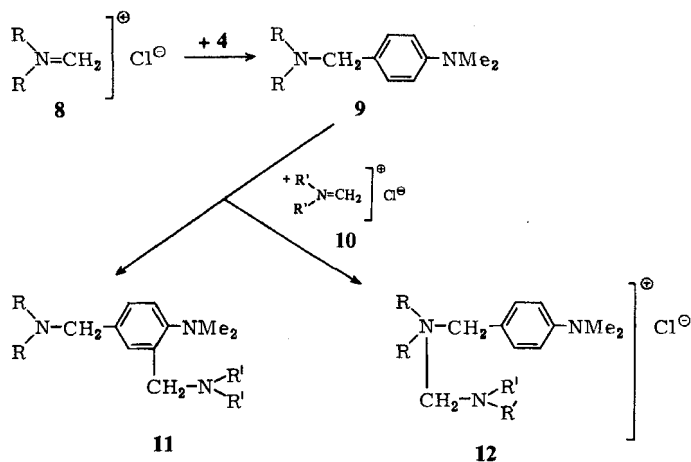


Auch eine Disubstitution ist möglich. So führte die Umsetzung von *N*-Chlormethyl-*N*-methyl-2,4,6-trichlorphenylamin (**5**)⁴⁾ und *N,N*-Dimethylanilin (**4**) zu einem durch Destillation nur unvollkommen trennbaren Gemisch von Mono- und Disubstitutionsprodukt **6** (Sdp._{0.05} = 123–125°) bzw. **7** (Sdp._{0.05} = 142–143°)⁵⁾.



5 ist als *N*-Chlormethyl-alkyl-arylammin ein nicht leicht darzustellendes und wenig stabiles Ausgangsmaterial, weshalb wir für weitere Versuche die leichter zugänglichen *N,N*-Dialkylmethyleniminiumsalze **8** bzw. **10** einsetzen⁶⁾. Hieraus wurden zunächst durch äquimolaren Umsatz mit *N,N*-Dimethylanilin die phenylogenen Aminerale **9a–9g** dargestellt und auf diese anschließend ein zweites Mol Iminiumsalz **10** einwirken gelassen.

Nur aus 4-Morpholinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**9g**) wurde das zweifach aminomethylierte Derivat **11g** erhalten. 4-Dimethylaminomethyl- und 4-Pyrrolidinomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**9a** bzw. **9e**) reagierten hingegen mit den Dialkylmethyleniminiumsalzen **10a**, **10b**, **10c** und **10d** nicht am Aromatenkern sondern an den nucleophileren aliphatischen Stickstoffatomen unter Bildung der Quartärsalze **12a–12f**. Diese sind allerdings nur bei sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß zu isolieren, weil sie als monoquartäre Salze von Aminalen sehr hydrolyseempfindlich sind⁷⁾; unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen sind sie jedoch, wie Tab. 1 zeigt, analysenrein und in sehr guten Ausbeuten zu erhalten.



	R	R	R'	R'		R	R	R'	R'
a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	e				
b	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	f				
c	CH ₃	CH ₃			g				
d	CH ₃	CH ₃							

Eine zweifache Substitution des *N,N*-Dimethylanilins war also allein bei Abkömmlingen der schwachen Basen *N*-Methyl-2,4,6-trichlorphenylamin und Morpholin eingetreten. In weiteren Versuchen setzten wir deshalb *N*-Chlormethylderivate der noch schwächer basischen Carbonsäureamide **13** ein, die aus den entsprechenden *N*-Hydroxymethylverbindungen mit Chlorierungsmitteln wie Phosphor(V)-chlorid, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid entstehen⁸⁾. Durch zehnstündiges Erhitzen von *N,N*-Dimethylanilin und *N*-Chlormethylbenzamid (**13a**) in Acetonitril unter Rückfluß erhielten wir sodann ein im

Tab. 1: Quartärsalze **12** (Ausbeuten und analytische Daten)

Nr.	Name	Bruttoformel (Molmasse)	Ausbeute %	Analyse		
				Cl	bas. N	H ₂ CO
12b	<i>N</i> -(4-Dimethylaminobenzyl)- <i>N</i> -(diethylamino- methyl)-dimethylammoniumchlorid	C ₁₆ H ₃₀ ClN ₃ (299.9)	81	Ber. 11.8 Gef. 11.7	4.67 4.57	10.0 10.0
12c	<i>N</i> -(4-Dimethylaminobenzyl)- <i>N</i> -piperidino- methyl-dimethylammoniumchlorid	C ₁₇ H ₃₀ ClN ₃ (311.9)	82	Ber. 11.4 Gef. 11.4	4.49 4.44	9.6 9.5
12d	<i>N</i> -(4-Dimethylaminobenzyl)- <i>N</i> -morpholino- methyl-dimethylammoniumchlorid	C ₁₆ H ₂₈ ClN ₃ O (313.9)	76	Ber. 11.3 Gef. 11.4	4.46 4.52	9.6 9.6
12e	<i>N</i> -(4-Dimethylaminobenzyl)- <i>N</i> -piperidino- methyl-pyrrolidiniumchlorid ^{*)}	C ₁₉ H ₃₂ ClN ₃ (337.9)	84	Ber. 10.5 Gef. 10.7	4.14 4.04	8.9 8.7
12f	<i>N</i> -(4-Dimethylaminobenzyl)- <i>N</i> -morpholino- methyl-pyrrolidiniumchlorid ^{*)}	C ₁₈ H ₃₀ ClN ₃ O (339.9)	95	Ber. 10.4 Gef. 10.3	4.12 3.96	8.8 8.6

^{*)} Als Ausgangsmaterial dienendes 4-Pyrrolidinomethyl-*N,N*-dimethylanilin wurde analog **3** aus *N*-Methylen-pyrrolidiniumchlorid (**8e**) und *N,N*-Dimethylanilin dargestellt, Sdp._{0,03} 94^{o13}). Auch durch Mannich-Kondensation zugänglich¹⁴).

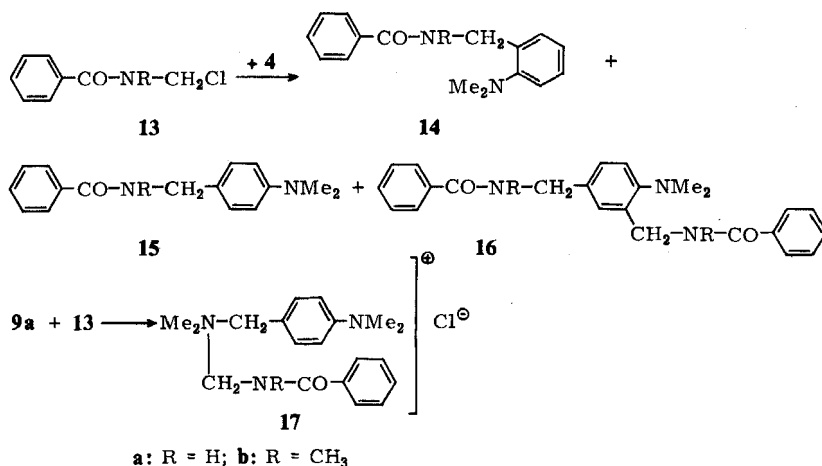
Feinvakuum destillierbares Gemisch der Monoamidomethylierungsprodukte in o- bzw. p-Stellung **14a** bzw. **15a** neben der o,p-disubstituierten Verbindung **16a** im Destillationsrückstand. 2-Benzamidomethyl- und 2,4-Bis(benzamidomethyl)-*N,N*-dimethylanilin (**14a** bzw. **16a**) waren kristallin und damit ohne Schwierigkeit analysenrein zu gewinnen. 4-Benzamidomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**15a**) war hingegen weder destillativ noch chromatographisch von der o-substituierten Verbindung **14a** zu befreien; seine Menge wurde ¹H-NMR-spektroskopisch aus den Integralverhältnissen ermittelt.

Auch aus *N*-Chlormethyl-*N*-methylbenzamid (**13b**)⁹) und *N,N*-Dimethylanilin entstanden die drei analogen Amidoalkylierungsprodukte **14b**, **15b** und **16b**. Eine präparative Trennung der beiden monosubstituierten Verbindungen **14b** und **15b** gelang nicht, so daß Identifizierung und Ermittlung des Mengenverhältnisses der beiden Isomere ¹H-NMR-spektroskopisch erfolgten. Das Disubstitutionsprodukt **16b** war hingegen chromatographisch über eine Kieselgelsäule abzutrennen und in reinem Zustand zu isolieren.

Bemerkenswerterweise reagierten sowohl *N*-Chlormethylbenzamid (**13a**) als auch *N*-Chlormethyl-*N*-methylbenzamid (**13b**) und das phenyloge Aminoal **9a** nicht unter Substitution am Aromat sondern analog den Dialkylmethyleniminiumsalzen zu den Quartärsalzen **17a** bzw. **17b**. (Formel siehe Seite 44).

Bei Umsetzungen von *N,N*-Dimethylanilin mit *N*-Chlormethylformamid⁸) oder *N*-Chlormethyl-*N*-methylformamid¹⁰) entstanden jeweils Gemische der beiden destillativ nicht trennbaren Monoamidomethylierungsprodukte in o- bzw. p-Stellung, deren Identifizierung ¹H-NMR-spektroskopisch möglich war. Disubstituierte Derivate waren nicht nachzuweisen, selbst nicht bei Einsatz von Lewis-Säuren wie Aluminiumchlorid als Katalysator.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Untersuchung.



Experimenteller Teil

Die Umsetzungen wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in wasserfreien Lösungsmitteln unter Reinststickstoff oder Argon durchgeführt. 1H -NMR: Varian T 60, A 60 A, XL 100 und Jeol JNM-FX 100; 37°, TMS int. ^{13}C -NMR: Varian XL 100 und Jeol JNM-FX 100; Lösungsmittel $CDCl_3$; 20°. MS: Varian MAT 111 (70 eV).

4-Methyl-2-morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (3)

Zur Suspension von 10.2 g (75 mmol) N-Methylen-morpholiniumchlorid (2) in 100 ml Acetonitril tropft man unter Rühren bei Raumtemp. 10.2 g (75 mmol) 4-Methyl-N,N-dimethylanilin (1), rührt zunächst noch einige Zeit bei Raumtemp. und anschließend unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser versetzt und zu der klaren Lösung anschließend konz. Alkalilauge gegeben, wobei Entmischung eintritt. Nach Zugabe von Ether wird getrennt, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft und destilliert. Farbloses Öl, Sdp._{0.03} 94°, Spd.₁₇ 159–160°, Ausb.: 18.7 g (81%). – 1H -NMR (CD_3CN): δ (ppm) = 2.20 (s; CH_3), 2.4 (m; 2 NCH_2), 2.65 (s; 2 NCH_3), 3.50 (s; CH_2), 3.6 (m; 2 OCH_2), 7.1 (s, gespalten; 2 arom. H), 7.4 (bs; 1 arom. H). $C_{14}H_{22}N_2O$ (234.4) Ber.: C 71.7 H 9.47 N 12.0 Gef.: C 71.8 H 9.68 N 12.1.

2,4-Bis(morpholinomethyl)-N,N-dimethylanilin (11g)

Analog 3 aus äquimolaren Mengen 4-Morpholinomethyl-N,N-dimethylanilin (9g)¹¹⁾ und 2 gewonnen. Sdp._{0.03} 175°, Schmp. 89–90° (Ethanol), Ausb.: 47%. – 1H -NMR (CD_3CN): δ (ppm) = 2.4 (m; 2 NCH_2), 2.65 (s; 2 NCH_3), 3.40, 3.55 (2 s; 2 CH_2), 3.6 (m; 2 OCH_2), 7.1 (s, gespalten; 2 arom. H), 7.4 (bs; 1 arom. H). $C_{18}H_{29}N_3O_2$ (319.4) Ber.: C 67.7 H 9.15 N 13.2 Gef.: C 67.5 H 9.22 N 12.9 Molmasse: 328 (osmometr., 37°).

N-(4-Dimethylaminobenzyl)-N-(dimethylaminomethyl)-dimethylammoniumchlorid (12a)

Analog 3 werden äquimolare Mengen 9a¹²⁾ und 10a in Acetonitril vereinigt. Sodann wird noch 1 h bei Raumtemp. gerührt und die Suspension mittels einer Fritte vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird sorgfältig zunächst mit Acetonitril, dann mit Ether gewaschen, i. Vak. getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. Schmp. 135°, farblose, sehr hygroskopische Kristalle. Ausb.: 80% –

Tab. 2: Amidomethylierungsprodukte von *N,N*-Dimethylanilin und 4-Dimethylaminomethyl-*N,N*-dimethylanilin
(Charakteristische spektroskopische und analytische Daten)

Nr.	Bruttoformel (Molmasse)	MS m/e	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm) =	¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ (ppm) =	Analyse C H Cl N
14a	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254.3)	254 (15 %) 120 (100 %)	2.75 (s; 2 CH ₃), 4.75 (d; CH ₂), 7.2, 7.5, 7.8 (m; 9 arom. H, NH)	41.61 (CH ₃), 44.73 (CH ₃), 131.90 (C-2), 134.64 (C-1'), 152.17 (C-1), 166.99 (CO)	Ber. 75.6 7.13 Gef. 75.4 7.29 11.1
15a	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O (254.3)		2.80 (s; 2 CH ₃), 4.40 (d; CH ₂), 6.5 (BB', arom. H), 6.8–7.2 (AA', weitere arom. H, NH)	40.43 (CH ₂), 43.51 (CH ₃), 149.89 (C-1), 166.86 (CO)	
16a	C ₂₄ H ₂₄ N ₃ O ₂ (387.5)	387 (29 %), 105 (100 %)	2.70 (s; 2 CH ₃), 4.50, 4.70 (2 d; 2 CH ₂), 6.9 (bs; 2 NH), 7.1–7.9 (m; 13 arom. H)	41.17 (o-CH ₃), 43.22 (p-CH ₂), 44.49 (CH ₃), 151.25 (C-1), 167.09, 167.12 (CO)	Ber. 74.4 6.50 Gef. 73.9 6.48 10.8 10.8
14b	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O (268.4)	268 (32 %) 134 (100 %)	2.6 (bs; CON-CH ₃), 2.95 (s; 2 CH ₃), 4.5 (bs; CH ₂), 6.65 (BB', arom. H), 6.9–7.6 (m; arom. H)	32.5, 36.5 (bs; CH ₃), 40.47, 44.73 (CH ₃), 50.0, 54.5 (bs; CH ₂), 149.7, 152.5 (C-1), 171.00 (CO)	Ber. 76.1 7.51 Gef. 76.1 7.72 10.4 10.3
16b	C ₂₄ H ₂₄ N ₃ O ₂ (415.5)	415 (Feld- desorption)	2.7 (bs; CO-N-CH ₃), 3.00 (s; 2 CH ₃), 4.8 (bs; 2 CH ₂), 7.2 (bs; 3 arom. H), 7.5 (bs; 10 arom. H)	32.90, 33.40, 36.80, 36.99 (CH ₃) ^a , 49.65, 50.48, 54.41, 54.48 (CH ₂) ^a , 152.21 (C-1), 171.74, 172.01 (CO)	Ber. 75.2 7.03 Gef. 74.9 7.26 10.1 10.2
17a	C ₁₉ H ₂₀ ClN ₃ O (347.9)		2.90, 3.00 (s; 4 CH ₃), 4.60 (s; CH ₂), 5.20 (d; CH ₂ -NH), 6.60 (BB', arom. H), 7.2–7.6, 8.2–8.5 (m; arom. H), 11.0 (t; NH)	39.76 (N-CH ₃), 46.85 (N-CH ₃), 66.46, 67.88 (s CH ₂), 131.38 (C-1'), 151.19 (C-1), 168.92 (CO)	Ber. 65.6 7.53 10.2 12.1 Gef. 65.1 7.77 10.1 12.3
17b	C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O (361.9)		2.95, 3.15 (s; 4 CH ₃), 3.45 (s; CH ₂), 4.85, 5.70 (s; 2 CH ₂), 6.60 (BB', arom. H), 7.3–7.8 (arom. H)	39.31 [N(CH ₃) ₂], 40.18, 41.52 (CH ₃ -N-CO), 46.68 (N-CH ₃), 65.92, 67.00 [CH ₂ -N(CH ₃)-CO], 73.36 (CH ₂), 133.23 (C-1'), 150.69 (C-1), 173.80 (CO)	Ber. 66.4 7.80 9.8 11.6 Gef. 66.1 8.06 9.7 11.6

*) Messungen bei –52°

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2.80$ (s; 2 NCH_3), 2.95 (s; 2 NCH_3), 3.00 (s; 2 NCH_3), 4.55 (s; NCH_2N), 4.95 (s; CH_2), 6.60 (BB'; 2 arom. H), 7.40 (AA'; 2 arom. H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 39.66$ $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$; 43.93 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 45.34 $[\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2]$; 62.58 (ArCH_2); 89.56 $[\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$; 111.39 (C-2/C-6), 113.94 (C-4); 133.05 (C-3/C-5); 150.71 (C-1). $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ (271.8) Ber. C 61.9 H 9.64 Cl 13.0 N 15.5 bas. N 5.2 H_2CO 11.1 Gef. C 61.6 H 9.31 Cl 13.0 N 15.9 bas. N 5.3 H_2CO 10.9.

Analog wurden die in Tab. 1 aufgeführten Quartärsalze **12b–12f** gewonnen. Zur analytischen Charakterisierung der nicht umkristallisierten, sehr hygroskopischen Verbindungen wurden diese in Wasser bzw. 0,1 N-HCl eingewogen und die Hydrolyseprodukte bestimmt: Cl^- durch Titration nach Volhard, Formaldehyd nach der Dimedon-Methode, bas. Stickstoff durch Rücktitration mit 0,1 N-NaOH . Bei dem relativ stabilen, aus Acetonitril umkristallisierten **12a** sind diese Werte neben denen der Elementaranalyse angegeben.

Umsetzung von *N*-Chlormethyl-benzamid (**13a**) und *N,N*-Dimethylanilin

Zur Lösung von 8,0 g (47 mmol) **13a**⁸⁾ in 70 ml Acetonitril tropft man unter Rühren 5,6 g (46 mmol) *N,N*-Dimethylanilin in 10 ml Acetonitril und erhitzt anschließend 8–10 h unter Rückfluß. Dann wird eingeeengt, das hinterbleibende Öl in Wasser gelöst und nach Zugabe von Natronlauge mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wird der leicht blau gefärbte, ölige Rückstand destilliert. Bei 10^{-2} Torr/140–145° Luftbad geht ein viskoses, farbloses Öl über, das bald erstarrt und aus einem Gemisch von 2- und 4-Benzamidomethyl-*N,N*-dimethylanilin (**14a** bzw. **15a**) besteht. **14a** fällt kristallin an, Schmp. 90° (Ethylacetat), Ausb.: 2,0 g (17 %). Spektroskopische und analytische Daten vgl. Tab. 2. Das in den Mutterlaugen enthaltene **15a** war nicht frei von **14a** zu isolieren. Ihm sind die in Tab. 2 aufgeführten NMR-Signale zuzuordnen. Der Destillationsrückstand von **14a** und **15a** lieferte aus Ethylacetat 3,5 g (20 %) farblose Kristalle von 2,4-Bis(benzamidomethyl)-*N,N*-dimethylanilin (**16a**). Schmp. 133°, spektroskopische und analytische Daten vgl. Tab. 2.

In analoger Weise wurden *N*-Chlormethyl-*N*-methyl-benzamid (**13b**)⁹⁾ mit *N,N*-Dimethylanilin umgesetzt. Das nach Einengen des Methylenchloridextraktes zurückbleibende, blaugefärbte Öl wurde in Aceton/Chloroform (11 : 1) über eine Kieselgelsäule in 2 Fraktionen getrennt. Die erste bestand aus einem bei 10^{-2} Torr/Luftbad 140–150° siedenden, farblosen, öligen Gemisch von 4- und 2-(*N*-Methyl-benzamidomethyl)-*N,N*-dimethylanilin (**14b** bzw. **15b**), Ausb.: 38 %, die zweite aus dem gelblich gefärbten, nicht unzersetzt destillierbaren, öligen 2,4-Bis(*N*-methylbenzamidomethyl)-*N,N*-dimethylanilin (**16b**), Ausb.: 11 %. Spektroskopische und analytische Daten beider Fraktionen vgl. Tab. 2.

N-Benzamidomethyl-*N*-(4-dimethylaminobenzyl)-dimethylammoniumchlorid (**17a**)

Dargestellt analog **12a** aus **13a** und **9a**¹²⁾. Farblose, hygroskopische Kristalle, Schmp. 151° (Acetonitril), Ausb.: 73 %. Ausgehend von **13b** erhält man in gleicher Weise *N*-(*N*-Methyl-benzamidomethyl)-*N*-(4-dimethylaminobenzyl)-dimethylammoniumchlorid (**17b**), Ausb.: 54 %, Schmp. 98–100° (Acetonitril). Spektroskopische und analytische Daten vgl. Tab. 2.

Literatur

- 1 H. Hellmann und G. Opitz, α -Aminoalkylierung, S. 140, Verlag Chemie, Weinheim 1960.
- 2 M. Tramontini, *Synthesis* 1973, 703.
- 3 H. Böhme und D. Eichler, *Arch. Pharm.* (Weinheim) 300, 679 (1967).
- 4 H. Böhme und D. Eichler, *Chem. Ber.* 100, 2131 (1967).

- 5 Dissertation D. Eichler, Marburg 1965.
 - 6 Vgl. H. Böhme und M. Haake in H. Böhme und H. G. Viehe, *Iminium Salts in Organic Chemistry*, Bd. 1, S. 107, J. Wiley & Sons, New York-London-Sydney-Toronto 1976.
 - 7 H. Böhme und M. Haake, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 705, 147 (1967).
 - 8 H. Böhme, R. Broese, A. Dick, F. Eiden und D. Schünemann, *Chem. Ber.* 92, 1599 (1959); Dissertation E. Tippmann, Marburg 1974.
 - 9 H. Böhme, A. Dick und G. Driesen, *Chem. Ber.* 94, 1879 (1961); H. Böhme, J.-P. Denis und H.-J. Drechsler, *Justus Liebig's Ann. Chem.* 1979, 1447.
 - 10 Dissertation A. Ingendoh, Marburg 1977.
 - 11 H. Böhme und G. Lerche, *Chem. Ber.* 100, 2125 (1967).
 - 12 H. Böhme und K. Hartke, *Chem. Ber.* 93, 1310 (1960).
 - 13 Dissertation U. Bomke, Marburg 1969.
 - 14 J.A. Gautier, M. Mioque und J.M. Vierfond, *C.R. Acad. Sci. Ser. C.* 265, 1274 (1967).
- [Ph 394]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 047-052 (1982)

Antibakterielle Wirkstoffe, 6. Mitt.¹⁾

2,4-Unsymmetrisch dialkylierte Pyrimido[1,2-a]benzimidazole

Alfred Kreutzberger^{*)**)} und Manfred Leger^{***)}

<sup>**)Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz, und ^{***)} Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 25. Februar 1981</sup>

Durch Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit 2,4-Hexandion (**2a**) entsteht das Isomerenpaar **3a/3b**, mit 6-Methyl-2,4-heptandion (**2b**) das Isomeregemisch **3c/3d**, während mit 1-Phenyl-2,4-pentandion (**2c**) die Isomere **3e** und **3f** gebildet werden. Die Trennung der Isomere ist durch Säulenchromatographie, die Strukturfestlegung auf spektroskopischem Wege, möglich. 2-Imino-2H-s-triazino[2,1-b]benzoxazol weist antibakterielle Wirksamkeit auf.

Antibacterial Drugs, VI: 2,4-Unsymmetrically Dialkylated Pyrimido[1,2-a]benzimidazoles

Condensation of 2-aminobenzimidazole (**1**) with 2,4-hexanedione (**2a**) leads to the pair of isomers **3a/3b**. Condensation with 6-methyl-2,4-heptanedione (**2b**) yields the isomers **3c/3d**, while with 1-phenyl-2,4-pentanedione (**2c**) the isomers **3e** and **3f** are formed. The isomers can be separated by column chromatography. Their structures were determined by spectroscopic means. 2-Imino-2H-s-triazino[2,1-b]benzoxazole exhibits antibacterial activity.

Durch das in jüngerer Zeit zur Entwicklung neuer antiviraler²⁾, tumorhemmender³⁾ und muskelrelaxierender⁴⁾ Wirkstoffe herangezogene Aminomethinylierungsverfahren ist insbesondere