

Received: January 18, 1982

TUMORHEMMENDE WIRKSTOFFE, XIII [1]
AROMATISCH CARBOCYCLISCH UND HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE
2-PERFLUORALKYLPYRIMIDO[1,2-a]BENZIMIDAZOLE

ALFRED KREUTZBERGER ^{*)**} und MANFRED LEGER ^{***}

^{**}) Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität
Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz (B.R.D.)
und ^{***}) Institut für Pharmazie der Freien Universität
Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, 1000 Berlin 33 (Dahlem),
(B.R.D.)

ZUSAMMENFASSUNG

Aus der Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol mit den entsprechende Fluoralkylgruppen tragenden β -Diketonen sind die folgenden 2-Perfluoralkylpyrimido[1,2-a]benzimidazole hervorgegangen: 4-Phenyl-, 4-(2'-Naphthyl)-, 4-(3'-Pyridyl)-, 4-(2'-Furyl)- und 4-(2'-Thienyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol, ferner 4-(2'-Thienyl)-2-heptafluorpropylpyrimido[1,2-a]benzimidazol.

SUMMARY

The interaction of 2-aminobenzimidazole with the appropriate β -diketones carrying fluoroalkyl groupings has led to the 2-perfluoroalkylpyrimido[1,2-a]benzimidazoles as follows: 4-phenyl-, 4-(2'-naphthyl)-, 4-(3'-pyridyl)-, 4-(2'-furyl)-,

^{*}) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 41. Internationalen Kongreß der Fédération Internationale Pharmaceutique, Wien (Österreich), September 1981.

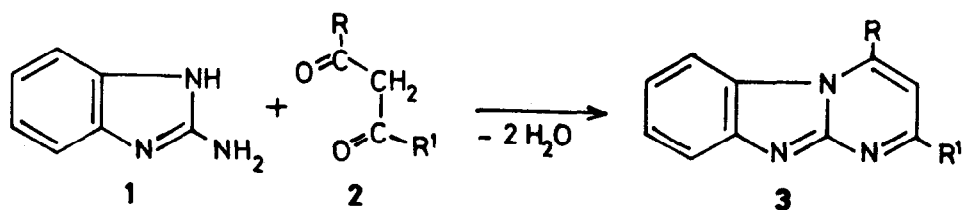
and 4-(2'-thienyl)-2-trifluoromethylpyrimido[1,2-a]benzimidazole, and 4-(2'-thienyl)-2-(heptafluoropropylpyrimido [1,2-a]benzimidazole.

EINLEITUNG

Auf der Suche nach neuen tumorhemmenden Wirkstoffen ist eine Reihe von bicyclisch-heterocyclischen Systemen als Antimetabolite in Betracht gezogen worden, wie die s-Triazolo [1,5-a]pyrimidine [2] oder die Imidazo[1,2-b]-s-triazole [3]. Darüber hinaus hat sich in jüngerer Zeit die Erkenntnis durchgesetzt, daß insbesondere tricyclische Systeme als Intercalantien [4] tumorhemmend wirken können, wie an Dactinomycin [5], Hycanthon [6] und 4'-(9-Acridinylamino)methansulfon-m-anisid (m-AMSA) [7] ersichtlich ist. Aus diesen Befunden erwuchs die Konzeption, unsere Untersuchungen an Amidinstrukturen [8-10] um die Synthese tricyclisch-heterocyclischer Systeme zu erweitern. Ferner wurden in Anlehnung weiterer Ergebnisse, denen zufolge das Fluoratom die Wirkung von Antineoplastika und Virustatika günstig zu beeinflussen vermag, wie in Fluorouracil [11], Dexamethason [12] und 2-Amino-4-(2,5-difluoroanilino)-s-triazin [13], fluortragende Partialstrukturen in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Erste Realisierung hat das geplante Synthesevorhaben in der Kondensation von 2-Aminobenzimidazol (1) mit dem aromatisch carbocyclisch substituierten β -Diketonen 4,4,4-Trifluor-1-phenyl-1,3-butandion (2a) und 4,4,4-Trifluor-1-(2'-naphthyl)-1,3-butandion (2b) gefunden. Die besondere Motivierung für die Einbeziehung von 4-(3'-Pyridyl)-1,1,1-trifluor-2,4-butandion (2c) in die vorliegenden Untersuchungen liegt in dem häufigen Auftreten stickstoffhaltiger Sechsringsysteme in Tumorhemmern [14,15]. Überdies gab die Funktion bestimmter fünfgliederiger Heterocyclen als Partialstruktur in verschiedenen Antineoplastika, wie in Imidazol-, Pyrazol- und Triazololderivaten der Triazenreihe [16] oder dem Interphasehemmstoff Teniposid [17],



2,3	R	R'
a		CF ₃
b		CF ₃
c		CF ₃
d		CF ₃
e		CF ₃
f		C ₃ F ₇

Veranlassung zur Umsetzung von 1 mit 4,4,4-Trifluor-1-(2'-furyl)-1,3-butandion (2d), 1-(2'-Thienyl)-4,4,4-trifluor-1,3-butandion (2e) und 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluor-1-(2'-thienyl)-1,3-hexandion (2f).

Die erwarteten 2-Perfluoralkylpyrimido[1,2-a]benzimidazole 3a-f wurden nach jeweils 4-7stdg. Erhitzen der Reaktionspartner in Xylol bei gleichzeitiger azeotroper Destillation des gebildeten Reaktionswassers erhalten. Die Leichtigkeit, mit der die Kondensation eintritt, findet in dem elektronegativen Charakter der CF_3 -Gruppe eine Erklärung. Auch die Bildung jeweils nur eines Endproduktes trotz Einsatzes unsymmetrisch substituierter β -Diketone läßt sich mit der gleichen Begründung erklären. Dieses im Gegensatz zu den Reaktionen von 1 mit nicht fluorhaltigen unsymmetrischen β -Diketonen [18,19] stehende Ergebnis resultiert aus chromatographischen sowie $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchungen. Die Festlegung der Substituenten in 2- und 4-Stellung von 3a-f erfolgte aufgrund der spektroskopischen Meßergebnisse und insbesondere durch Vergleiche zwischen diesen und den an unsymmetrisch 2,4-substituierten nicht fluorhaltigen Pyrimido[1,2-a]benzimidazolen gefundenen Daten.

EXPERIMENTELLER TEIL

- IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421.
 - $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60, δ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard. - Massenspektren: Varian-Massenspektrometer CH 7.
 - Dünnschicht- oder Säulenchromatographie an Kieselgel (Merck).
 - Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert.

4-Phenyl-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3a)

4stdg. Erhitzen einer Lösung von 4.4 g (20 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-phenyl-1,3-butandion (2a) und 1.33 g (10 mmol) 1 in 50 ml Xylol am Wasserabscheider unter Rückfluß führte nach dem Abkühlen zu einem gelben Rückstand. Feine gelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90°); Ausb. 1.0 g (32% d. Th.); Schmp. 188°C . IR (KBr): 3050 (CH), 1605, 1540, 1530 (C=C/C=N), 1145 cm^{-1} (C-F). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 6.64 (d; 1H, H an C-3), 7.05 - 8.05 (m; 9H, H an C-6 bis C-9, H an C-2' bis C-6'). - MS: m/e = 313 (100%, M^+), 312 (77%, M - H), 294 (6%, M - F), 292 (11%, 312 - HF), 262 (9%, M - C_4H_3), 243 (7%, 312 - CF_3), 236 (4%, 262 - CN). - $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3$ (313.3) Ber. C 65.18 H 3.22 N 13.41; Gef. C 65.09 H 3.06 N 13.33.

4-(2'-Naphthyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3b)

2.7 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2'-naphthyl)-1,3-butandion (2b) und 1.33 g (10 mmol) 1 wurden gemäß der Vorschrift von 3a zur Reaktion gebracht. Nach dem Reinigen mit Ligroin (90°) in einer Soxhlet-Apparatur und dem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°) wurden kleine orangegelbe Plättchen vom Schmp. 168°C erhalten. Ausb. 0.9 g (25% d. Th.). IR (KBr): 3050 (CH), 1595, 1525 (C=C/C=N), 1140 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.7 (d; 1H, H an C-3), 6.98 - 8.42 (m; 11H, H an C-6 bis C-9, H an C-1', C-3' bis C-8'). - MS: m/e = 363 (100%, M⁺), 344 (40%, M - F), 336 (39%, M - HCN), 312 (39%, M - C₄H₃), 294 (42%, M - CF₃), 265 (40%, 344 - C₆H₇), 236 (39%, M - C₁₀H₇). - C₂₁H₁₂F₃N₃ (363.3) Ber. C 69.42 H 3.33 N 11.57; Gef. C 69.73 H 3.28 N 11.28.

4-(3'-Pyridyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3c)

Aus einer Lösung von 1.33 g (10 mmol) 1 und 2.2 g (10 mmol) 4-(3'-Pyridyl)-1,1,1-trifluor-2,4-butandion (2c) in 60 ml Xylol fiel nach einer 5stdg. azeotropen Destillation ein gelbes Kristallisat aus. Nach einer Reinigung mit Ligroin (90°) wurde aus Aceton/Ligroin (90°) umkristallisiert. Kleine gelbe Nadelchen vom Schmp. 208°C; Ausb. 0.9 g (29% d. Th.). IR (KBr): 3055 (CH), 1605, 1535 (C=C/C=N), 1145 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 6.68 (d; 1H, H an C-3), 7.1 - 9.0 (m; 8H, H an C-6 bis C-9, H an C-2' bis C-6'). - MS: m/e = 314 (100%, M⁺), 313 (81%, M - H), 295 (50%, M - F), 286 (49%, 313 - HCN), 244 (46%, 313 - CF₃), 236 (57%, 263 - HCN). - C₁₆H₉F₃N₄ (314.3) Ber. C 61.15 H 2.89 N 17.83; Gef. C 61.15 H 2.96 N 17.93.

4-(2'-Furyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3d)

2.1 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2'-furyl)-1,3-butandion (2d) und 1.33 g (10 mmol) 1 ließen sich nach der Methode von 3a zu 3d kondensieren. Ockergelbe kleine Nadelchen aus Aceton/Ligroin (90°); Ausb. 1.0 g (33% d. Th.); Schmp. 155°C. IR

(KBr): 3120, 3080 (CH), 1635, 1600, 1560 (C=C/C=N), 1135 cm^{-1} (C-F). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 6.8 - 7 (m; 1H, H an C-3), 7.4 - 8.3 (m; 7H, H an C-6 bis C-9, H an C-3' bis C-5'). - MS: m/e = 303 (100%, M^+), 284 (30%, M - F), 274 (32%, M - CHO), 249 (29%, M - $\text{C}_2\text{H}_4\text{CN}$), 234 (31%, M - CF_3), 206 (31%, 274 - $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}$), 179 (30%, 206 - HCN). - $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ (303.2) Ber. C 59.41 H 2.66 N 13.86; Gef. C 59.52 H 2.39 N 13.84.

4-(2'-Thienyl)-2-trifluormethylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3e)

Die azeotrope Destillation von 2.22 g (10 mmol) 1-(2'-Thienyl)-4,4,4-trifluor-1,3-butandion (2e) und 1.33 g (10 mmol) 1 in 50 ml Xylol ergab nach 5 h einen hellorangen Niederschlag. Nach dem Reinigen mit Petrolether (50 - 70°) wurde aus Aceton/Ligroin (90°) umkristallisiert. Hellorangefarbene Nadeln; Ausb. 2.4 g (75% d. Th.); Schmp. 188°C. IR (KBr): 3050 (CH), 1635, 1595, 1535 (C=C/C=N), 1145 cm^{-1} (C-F). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 6.9 (d; 1H, H an C-3), 7.1 - 8.5 (m; 7H, H an C-6 bis C-9, H an C-3' bis C-5'). - MS: m/e = 319 (3%, M^+), 318 (2%, M - H), 298 (1%, 318 - HF), 234 (7%, 314 - $\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$), 116 (62%, 143 - HCN). - $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ (319.3) Ber. C 56.42 H 2.53 N 13.16; Gef. C 56.51 H 2.52 N 13.20.

4-(2'-Thienyl)-2-heptafluorpropylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (3f)

Die Lösung von 3.2 g (10 mmol) 4,4,5,5,6,6,6-Heptafluor-1-(2'-thienyl)-1,3-hexandion (2f) und 1.33 g (10 mmol) 1 in 50 ml Xylol wurde nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. 5 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach der Aufarbeitung analog 3b wurden orange Rhomben vom Schmp. 210°C erhalten. Ausb. 2.2 g (53% d. Th.). IR (KBr): 3045 (CH), 1590, 1530, 1510 (C=C/C=N), 1130 cm^{-1} (C-F). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 6.9 (d; 1H, H an C-3), 7.2 - 8.2 (m; 7H, H an C-6 bis C-9, H an C-3' bis C-5'). - MS: m/e = 419 (99%, M^+), 400 (33%, M - F), 369 (20%, M - CF_2), 331 (17%, 400 - CF_3), 300 (100%, M - C_2F_5), 280 (44%, 300 - HF). - $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}_3\text{S}$ (419.3) Ber. C 48.69 H 1.92 N 10.02; Gef. C 48.48 H 1.84 N 10.05.

DANK

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

LITERATUR

- 1 XII: A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 314, 34 (1981).
- 2 A. Kreutzberger, Chem. Ber. 99, 2237 (1966).
- 3 A. Kreutzberger und B. Meyer, Chem. Ber. 105, 1810 (1972).
- 4 L.S.J. Lerman, J. Mol. Biol. 3, 18 (1961).
- 5 T.A. Marks und J.M. Venditti, Cancer Res. 36, 496 (1976).
- 6 S.M. Sieber, J. Whang-Peng, D.G. Johns und R.H. Adamson, Biochem. Pharmacol. 22, 1253 (1973).
- 7 R. Osieka, D.P. Houchens, A. Goldin und R.K. Johnson, Cancer (Philadelphia) 40, 2640 (1977).
- 8 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- 9 A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. 11, 356 (1968).
- 10 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, J. Fluorine Chem. 13, 55 (1979).
- 11 K.W. Brunner, H.J. Senn und W. Jungi, Internistische Krebstherapie, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1979.
- 12 J.A. Katzenellenbogen, Cancer Treat. Rep. 62, 1243 (1978).
- 13 A. Kreutzberger und A. Tantawy, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1625.
- 14 J.S. Evans und L.J. Hauka, Experientia 24, 922 (1968).
- 15 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 312, 115 (1979).
- 16 I. Kline, R.J. Woodman, M. Gang, V.S. Waravdekar, A. Goldin und J.M. Venditti, Cancer (Philadelphia) 27, 1363 (1971).
- 17 H. Stähelin, Eur. J. Cancer 6, 303 (1970).

- 18 A. Kreutzberger und M. Leger, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (im Druck).
- 19 A. Kreutzberger und M. Leger, J. Heterocycl. Chem. (im Druck).