

Alfred Kreuzberger (1,2) und Manfred Leger

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin und
Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland

Eingegangen am 10. Februar 1981

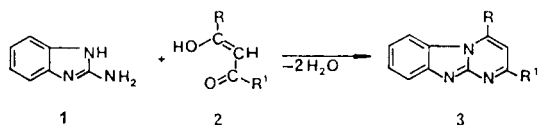
Aus der Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol (1) mit β -Diketonen (2a-d) gehen die 2,4-Dialkylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (3a-d) hervor.

J. Heterocyclic Chem., 18, 1587 (1981).

Eine erhebliche Anzahl von Wirkstoffen zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen weist ein polycyclisches Ringsystem als Grundstruktur auf, wie die Naturstoffe Chinidin (3), Ajmalin (4) und die Digitalisglykoside (5). Wie bei Chinidin und Ajmalin, fungieren aber auch bei den synthetischen antiarrhythmischen Wirkstoffen stickstoffhaltige Heterocyclen als Partialstrukturen, so in Chloroquin (6), Tripeleminin (7) und Phenytoin (8). In Anlehnung an tricyclische Wirkstoffe zur Behandlung von Herzirregularitäten, wie Thioridazin (9) und Imipramin (10), wurde unter Erweiterung unserer Untersuchungen über Cyclisierungsreaktionen an Amidinstrukturen (11-13) und insbesondere im Hinblick auf den hieraus resultierenden tricyclischen Verbindungstyp (14) die Weiterentwicklung dieser Grundstruktur zu antiarrhythmischen Wirkstoffen konzipiert.

Erste Verwirklichung hat diese Vorstellung in der zu Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazolen (3a-d) führenden Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol (1) mit β -Diketonen (2a-d) gefunden. Verfahrensmäßig erwies sich hierbei als optimal, die Kondensation in Xylol (15) durch azeotrope Destillation unter Verwendung eines Wasserabscheiders durchzuführen. Selbst unter diesen Reaktionsbedingungen ist der Erfolg der Reaktion von der Beschaffenheit der Substituenten R und R' in 2 abhängig, indem die Ausbeuten von 3a-d mit zunehmender Raumerfüllung der Substituenten sich verringern. Zur Bildung von 3d ist mehrtägiges Erhitzen der Ausgangskomponenten 1 + 2d in Xylol unter Einsatz eines Wasserabscheiders notwendig.

Formelschema



2,3	R	R'
a	CH ₃	CH ₃
b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
c	C ₃ H ₇ (n)	C ₃ H ₇ (n)
d	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂

Der chemische Strukturbeweis für Struktur 3 liegt in der Identität des in der vorstehend beschriebenen Weise dargestellten 2,4-Dimethylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazols (3a) mit einer nach anderer Methodik (16) gewonnenen Substanzprobe 3a.

Außer der chemischen Beweisführung wurden spektroskopische Messungen zur Charakterisierung des Strukturtyps 3 herangezogen. An den in deuteriertem DMSO aufgenommenen ¹H-Kernresonanz-Spektren läßt sich zeigen, daß typische Signale für das Pyrimido[1,2-*a*]benzimidazolsystem auftreten. Die beiden gleichartigen Alkylsubstituenten weisen eine von ihrer Substitutionsstelle im Molekül abhängige unterschiedliche Resonanz auf. So überlagern sich die beiden Triplets der Methylgruppen der Ethylreste von 3b zu einem Quartett bei $\delta = 1.38$ ppm, während die CH₂-Gruppen als zwei deutliche Quartetts wiedergegeben werden. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen, die zur Struktursicherung von 3a gemacht wurden (17). Aus dem Befund, daß die Signale der Protonen des Substituenten am C-4 bei tieferem Feld auftreten als jene, die vom Substituenten am C-2 verursacht werden, läßt sich die Zuordnung der Methylensignale vornehmen: $\delta = 2.87$ ppm entspricht 2-CH₂-CH₃, $\delta = 3.41$ dagegen 4-CH₂-CH₃. Das Proton am C-3 absorbiert als Singulett bei $\delta = 6.87$ ppm, die Protonen des Benzolkernes als Multiplett von 7.22 bis 8.22 ppm. Das sich aus dem Integral ergebende Verhältnis von 1:2:1 entspricht den Teilmultipletts mc₁ bei 7.40 ppm mc₂ bei 7.77 ppm und mc₃ bei 8.12 ppm. Daraus ergibt sich eine Zuordnung für die Protonen an C-7 und C-8, die etwa gleichwertig sind und deshalb durch ein gemeinsames Signal wiedergegeben werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der spektroskopischen Daten wurden die folgenden Geräte verwandt: für die IR-Spektren das Perkin-Elmer-Spektralphotometer Modell 297 und 421, für die ¹H-NMR-Spektren das Bruker-Gerät WP-60 (TMS als innerer Standard) und für die Massenspektren das Gerät Varian CH-7A. Dünnschicht- oder Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt. Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben.

2,4-Dimethylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazol (**3a**).

Eine Lösung 2,0 g (20 mmol) Pentandion (**2a**) in 90 ml Xylol wurde mit 2,66 g (20 mmol) 2-Aminobenzimidazol (**1**) versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach anschließendem 5stündigem Erhitzen Erhitzen unter Rückfluß am Wasserabscheider fiel aus der klaren, gelben Lösung beim Abkühlen ein gelbes Kristallinat aus. Der Niederschlag wurde abgesaugt, aus Aceton/Ligroin (90°) (6:1) umkristallisiert und über eine Kieselgelsäule mit Aceton gereinigt. Abziehen des Eluierungsmittels und erneutes Umkristallisieren aus dem oben angegebenen Gemisch führte zu feinen farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 238°; Ausbeute 2,9 g (75% der Theorie). IR (Kaliumbromid): 3040 (CH₃), 1635, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N); ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) 2,51 (s, 3 H, 2-CH₃), 2,94 (d, 3 H, J = 0,9 Hz, 4-CH₃), 6,80 (d, 1 H, J = 0,9 Hz, 3-H), 6,9-8,2 (m, 4H, 6-9-H); MS: m/e = 197 (M⁺, 100%), 182 (12%, M - CH₃), 156 (7%, M - CH₃CN), 155 (9%, 156 - H), 129 (5%, 156 - HCN).

Anal. Ber. für C₁₂H₁₁N₃ (197,2): C, 73,07; H, 5,62; N, 21,30. Gef.: C, 72,80; H, 5,44; N, 21,44.

2,4-Diethylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazol (**3b**).

Entsprechend der Darstellung von **3a** wurde die Reaktion mit 1,33 g (10 mmol) **1** und 2,6 g (20 mmol) 3,5-Heptandion (**2b**) in 50 ml Xylol durchgeführt. Nach Abziehen des Lösungsmittels und einmaligem Umkristallisieren aus Aceton/Ligroin (90°), erfolgte die Reinigung der Substanz durch Pikratbildung mit einer gesättigten alkoholischen Pikrinsäure-Lösung. Die nach 24stündigem Stehen ausgefallenen dunkelgelben Nadeln wurden in Wasser gelöst, mit 25prozentiger Natronlauge versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Hellgelbe, feine Nadeln aus DMFA/Wasser (3:1), Ausbeute 1,1 g (49% der Theorie), Schmelzpunkt 102°; IR (Kaliumbromid): 2975, 2920 (CH₃, CH₂), 1625, 1600 cm⁻¹ (C=C/C=N); ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) 1,38 (q, 6 H, 2,4-CH₂-CH₃), 2,87 (q, 2 H, 2-CH₂-CH₃), 3,41 (q, 2H, 4-CH₂-CH₃), 6,87 (s, 1 H, 3-H), 7,2-8,2 (m, 4 H, 6-9-H); MS: m/e = 225 (M⁺, 100%), 224 (96%, M - H), 209 (18%, 224 - CH₃), 198 (11%, M - C₂H₅), 196 (12%, 224 - C₂H₅), 170 (8%, 198 - C₂H₅), 155 (10%, 196 - CH₃CN), 129 (8%, 156 - HCN).

Anal. Ber. für C₁₄H₁₅N₃ (225,3): C, 74,64; H, 6,71; N, 18,65. Gef.: C, 74,39; H, 6,77; N, 18,76.

2,4-Di(*n*-propyl)pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol (**3c**).

Eine aus 1,33 g (10 mmol) **1**, 3,12 g (20 mmol) 4,6-Nonandion (**2c**) und 50 ml Xylol bestehende Lösung wurde nach 1stündigem Rühren bei Raumtemperatur 9 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Die Isolierung und Aufarbeitung erfolgte analog **3b**, Dünne, gelbe Nadeln aus Aceton/Ligroin (90°) (7:1), Ausbeute 0,8 g (32% der Theorie), Schmelzpunkt 68°; IR (Kaliumbromid): 2960, 2935, 2875 (CH₃, CH₂), 1630, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N); ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) 1,04 (q, 6 H, 2,4-CH₂-CH₂-CH₃), 1,84 (mc, 4 H, 2,4-CH₂-CH₂-CH₃), 2,82 (t, 2 H, 2-CH₂-CH₂-CH₃), 3,33 (t, 2 H, 4-CH₂-CH₂-CH₃), 6,87 (s, 1 H, 3-H), 7,2-8,15 (m, 4 H, 6-9-H); MS: m/e = 253 (M⁺, 86%), 238 (84%, M - CH₃), 225 (100%, M - C₂H₅), 197 (56%, 225 - C₂H₅), 196 (57%, 197 - H), 155 (47%, 196 - CH₃CN).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₆N₃ (253,3): C, 75,85; H, 7,56; N, 16,59. Gef.: C, 75,70; H, 7,76; N, 16,25.

2,4-Diisopropylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazol (**3d**).

Zu einer Lösung von 6,25 g (40 mmol) 2,6-Dimethyl-3,5-heptandion (**2d**) in 90 ml Xylol wurden 2,66 g (20 mmol) **1** hinzugefügt, 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann 72 Stunden unter Rückfluß am

Wasserabscheider erhitzt, wobei sich nach etwa 30 Stunden eine klare Lösung bildete. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde die gelblich fluoreszierende Substanz in einem Soxhlet-Extraktor mit 30 ml Xylol mehrere Stunden behandelt. Mehrtägiges Stehenlassen führte zu gelben, durchscheinenden Kristallen vom Schmelzpunkt 126°, Ausbeute 1,2 g (24% der Theorie); IR (Kaliumbromid): 2960, 2930, 2870 (CH₃, CH), 1620, 1600 cm⁻¹ (C=C/C=N); ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) 1,39 (t, 12 H, 2,4-CH(CH₃)₂), 3,22 (mc, 1 H, 2-CH(CH₃)₂), 4,05 (mc, 1 H, 4-CH(CH₃)₂), 6,92 (s, 1 H, 3-H), 7,3-8,2 (m, 4 H, 6-9-H); MS: m/e = 253 (M⁺, 88%), 238 (100%, M - CH₃), 225 (36%, M - C₂H₅), 222 (43%, 238 - CH₃), 196 (25%, 238 - C₃H₆).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₉N₃ (253,3): C, 75,85; H, 7,56; N, 16,59. Gef.: C, 75,50; H, 7,54; N, 16,50.

Dank.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des College of Pharmacy, Xavier University of Louisiana, New Orleans, Louisiana/USA, August 1979.
- (2) Herrn Prof. Dr. Herbert Oelschläger, Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.
- (3) L. Szekeres, J. G. Papp und W. Förster, *Experientia*, **21**, 722 (1965).
- (4) A. Petter und K. Zipf, *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, **243**, 519 (1962).
- (5) R. A. Nadeau und T. N. James, *Circ. Res.*, **13**, 388 (1963).
- (6) M. E. Hess und C. F. Schmidt, *ibid.*, **7**, 86 (1959).
- (7) E. A. Johnson, *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, **9**, 341 (1954).
- (8) A. K. Harris und R. H. Kokernot, *Am. J. Physiol.*, **163**, 505 (1950).
- (9) B. R. Madan und V. K. Pendse, *Am. J. Cardiol.*, **11**, 78 (1963).
- (10) M. Fekete und J. Borsy, *Med. Exp.*, **10**, 93 (1964).
- (11) A. Kreutzberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6017 (1959).
- (12) A. Kreutzberger, *Fortschr. Arzneimittelforsch.*, **11**, 356 (1968).
- (13) A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, *J. Fluorine Chem.*, **15**, 511 (1980).
- (14) A. Kreutzberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **309**, 794 (1976).
- (15) W. Ried und W. Müller, *J. Prakt. Chem.*, **8**, 132 (1959).
- (16) I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. (Erf. H. Henecka), D. R. P. 64158 (11. Feb. 1937); *Chem. Abstr.*, **31**, P58915⁷ (1937).
- (17) L. M. Werbel, A. Curry, E. F. Elslager, C. A. Hess, M. P. Hutt und C. Youngstrom, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 787 (1969).

English Summary.

2,4-Dialkylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (**3a-d**) result from the reaction of 2-aminobenzimidazole (**1**) with β-Diketones (**2a-d**).