

Received: June 22, 1981

ANTIVIRALE WIRKSTOFFE, XXI [1]
PERFLUORALKYL-2-(4-NITROANILINO)PYRIMIDINE

ALFRED KREUTZBERGER^{*)**}) und BARBARA RICHTER^{***})

^{**}) 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

Die Synthese von fluorhaltigen 4,6-disubstituierten 2-(4-Nitroanilino)pyrimidinen gelingt durch Reaktion von 4-Nitrophenylguanidin-hydrochlorid mit fluorierten β -Diketonen in Gegenwart von Kaliumcarbonat im Schmelzfluß. Die Substituenten in 4,6-Stellung des Pyrimidinringes umfassen einerseits Perfluoralkylgruppierungen, wie Trifluormethyl- und Heptafluorpropylgruppen, andererseits Alkyl- und Arylgruppierungen, wie Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, 3-Methylbutyl-, tert. Butyl-, Phenyl- und 2-Naphthylgruppen. Zur Charakterisierung der dargestellten substituierten Pyrimidine sind massenspektroskopische und IR-Daten herangezogen worden.

^{*}) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 8. Internationalen Kongreß der Heterocyclischen Chemie, Graz/Österreich, August 1981.

SUMMARY

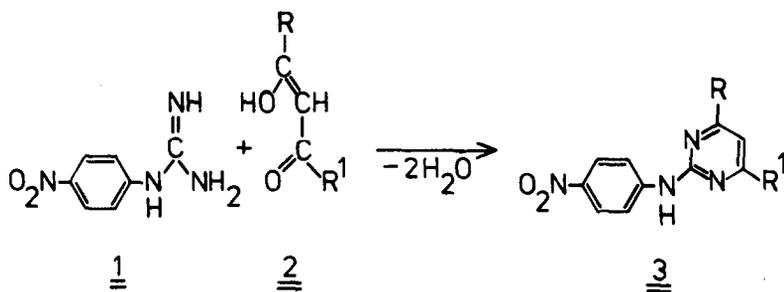
4,6-Disubstituted 2-(4-nitroanilino)pyrimidines containing fluorine are synthesised by fusion of 4-nitrophenylguanidine hydrochloride with fluorinated β -diketones in the presence of potassium carbonate. The 4,6-substituents include trifluoromethyl and heptafluoropropyl groups, and alkyl and aryl groupings such as methyl, ethyl, isopropyl, 3-methylbutyl, tert. butyl, phenyl, and 2-naphthyl. Mass spectroscopic and infrared measurements on the substituted pyrimidines are reported.

EINLEITUNG

Aus struktureller Sicht fallen unter den zur Behandlung virus-induzierter Erkrankungen geeigneten sechsgliedrigeren Heterocyclen insbesondere Pyrimidinderivate auf, wie das unter anderem gegen Herpes simplex wirksame Idoxuridin [2] oder das ebenfalls gegen Herpeskeratitis einsetzbare Cytarabin [3]. Aus unseren Untersuchungen über Cyclisierungen an Amidinstrukturen [4-6] sind weitere antiviral wirksame Pyrimidinderivate hervorgegangen, wie das die Infektionsrate bei Infektionen durch Vaccinia-Virus reduzierende 4-Isopentyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin [7]. Speziell im Hinblick darauf, daß das Fluoratom hier wie auch in verschiedenen anderen Wirkstoffen, beispielsweise dem gegen Poliomyelitisvirus wirksamen p-Fluorphenylalanin [8], dem bei Idoxuridin-resistenten Herpes simplex-Stämmen einsetzbaren 5-Trifluormethyl-2'-desoxyuridin [9] oder dem Hemmwirkung gegen Newcastle Disease-Virus ausübenden N-(2-Adamantyl)-N'-(3-fluorphenyl)thioharnstoff [10], eine Schlüsselrolle spielt, ist es in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen worden.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

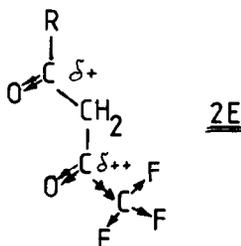
Verwirklichung hat die skizzierte Konzeption in der zu den Perfluoralkyl-2-(4-nitroanilino)pyrimidinen 3a-i führenden Kondensation von 4-Nitrophenylguanidin (1) mit fluorierten β -Diketonen (2a-i) gefunden.



<u>2,3</u>	R	R ¹
<u>a</u>	CF ₃	CF ₃
<u>b</u>	CF ₃	CH ₃
<u>c</u>	CF ₃	CH ₂ CH ₃
<u>d</u>	CF ₃	CH(CH ₃) ₂
<u>e</u>	CF ₃	(CH ₂) ₂₂ CH(CH ₃) ₂
<u>f</u>	CF ₃	C(CH ₃) ₃
<u>g</u>	C ₃ F ₇	C(CH ₃) ₃
<u>h</u>	CF ₃	
<u>i</u>	CF ₃	

Auf der Suche nach geeigneten Reaktionsbedingungen zeigte sich, daß die Durchführung dieser Umsetzung in siedendem Ethanol oder in Ethanol/Wassergemischen in Gegenwart von Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid oder Natriummethylat als Kondensationsmittel einerseits, in siedendem Ethanol unter Zusatz von Salzsäure andererseits, nur sehr unbefriedigende Ausbeuten liefert. Eine Erklärung hierfür findet sich in der geringen Löslichkeit und der durch den starken negativen Mesomerieeffekt der Nitrogruppe bedingten verminderten Reaktivität von 1.

Selbst der durch den -I-Effekt des stark elektronegativen Fluors bedingte verstärkte ($\delta+$)-Charakter des Carbonyl-Kohlenstoffatoms in 2E [11] trägt nur so weit zur Reaktionsbereitschaft bei, daß optimale Umsetzungsbedingungen erst Zusammenschmelzen äquimolarer Mengen 1, 2 und Kaliumcarbonat darstellen. Nach dieser Verfahrensweise können mit 1 auch solche β -Diketone, die größervolumige oder verzweigt-kettige Partialstrukturen enthalten, wie 1,1,1,2,2,3,3-heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octadion (2g), zur Umsetzung gebracht werden. Auf den verstärkten ($\delta+$)-Charakter des Carbonyl-Kohlenstoffatoms in 2E ist es dennoch zurückzuführen, daß die Bildung von 3 leichter und unter Entstehung von weniger Nebenprodukten vonstatten geht, als dies bei der Synthese der nicht fluorierten Verbindungen [12] der Fall ist.



Zur Aufarbeitung der Schmelze läßt sich die Säulenchromatographie an basischem Aluminiumoxid mit Ether/Petrolethergemischen steigender Polarität heranziehen. Dabei erweist es sich als vorteilhaft, zunächst die unumgesetzten β -Diketonanteile von der Säule durch Waschen mit Petrolether oder einem Ether/Petrolethergemisch (10+90) vollständig zu eliminieren und anschließend die jeweiligen Endprodukte 3 mit Gemischen steigender Polarität zu eluieren. Die fluorierten 2-(4-Nitroanilino)pyrimidine (3) erweisen sich als nur sehr schwach lichtempfindlich im Gegensatz zu den nicht fluorierten [12] Analoga.

Zwecks Charakterisierung von Strukturtyp 3 lassen sich die spektroskopischen Daten heranziehen, indem in den Spektren typische Signale für die Perfluoralkyl-2-(4-nitroanilino)pyrimidine (3a-i) auftreten. So wird bei 3380 cm^{-1} die für alle hier dargestellten Verbindungen 3a-i charakteristische NH-Valenzschwingung der sekundären Aminogruppe [13] als scharfe Linie registriert. Darauf folgen in den IR-Spektren

von 3h und 3i zwischen 3060 cm^{-1} und 3010 cm^{-1} die durch die Valenzschwingungen der aromatischen CH-Bindungen hervorgerufenen Signale. Die drei für aromatische Nitrogruppen charakteristischen starken Banden [14] manifestieren sich bei 1540 cm^{-1} (asymm. N-O-Valenzschwingung), 1320 cm^{-1} (symm. N-O-Valenzschwingung) und 860 cm^{-1} (C-N-Valenzschwingung). Der durch eine Nitro- und eine Amino-Gruppe parasubstituierte Benzolring [15,16] zeigt eine starke Bande bei 1605 cm^{-1} für die Ringskelettschwingung, eine intensive Bande bei 1110 cm^{-1} für die C-H-"in plane"-Deformationsschwingung sowie eine schwache Bande bei 835 cm^{-1} der C-H-"out of plane"-Deformationsschwingung. Für den substituierten Pyrimidinring [17,18] wird eine Ringskelettschwingung bei 1595 cm^{-1} beobachtet. Die durch Fluoratome verursachten charakteristischen starken, jedoch nicht aufgelösten [13,19] Banden der C-F-Valenzschwingungen finden sich im Bereich von $1350\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$. Ferner lassen sich die für CF_3 -Gruppen erwarteten Banden bei $780\text{--}680\text{ cm}^{-1}$ identifizieren.

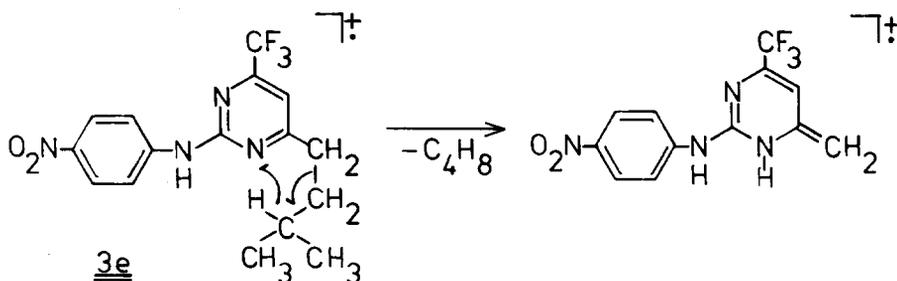
In den ^1H -NMR-Spektren des Strukturtyps 3 tritt besonders auffällig die durch den Einfluß der Substituenten in 4- und 6-Stellung des Pyrimidinringes auf das Proton an C-5 bedingte chemische Verschiebung in Erscheinung. Aus einem Vergleich der an 3a-i festgestellten Daten mit dem entsprechenden Wert für das Proton an C-5 im unsubstituierten Pyrimidin (7.1 ppm) [20] geht hervor, daß für die vorliegenden Verbindungen im allgemeinen eine Tieffeldverschiebung resultiert. So wird das entsprechende Signal für 3d und 3e in CDCl_3 bei 6.95–7.0 ppm, für 3b, 3c und 3f-i in DMSO bei 7.4–7.45 ppm registriert. Durch Einführung einer weiteren Trifluormethylgruppe in den Pyrimidinring (3a) erfährt das Resonanzsignal des Protons an C-5 eine noch stärkere Verschiebung zu 7.9 ppm (DMSO).

Auch das Proton der sekundären Aminogruppe zeigt eine starke Abhängigkeit von der Substitution des Pyrimidinrings durch Trifluormethylgruppen. Es erscheint aufgrund des dem Stickstoffisotop ^{14}N zuzuordnenden Kernspins 1 erwartungsgemäß als breite Resonanzlinie und ist mit D_2O austauschbar. Während die nicht fluorhaltigen 2-(4-Nitroanilino)pyrimidine [6,12] Signale bei 7.4–7.6 ppm (CDCl_3) sowie bei 9.85–10.2 ppm (DMSO) und 10.4–10.5 ppm (DMSO) zeigen, wird durch die

Gegenwart der Trifluormethylgruppe [21] das NH-Proton in 3d und 3e bei 7.5–7.6 ppm (CDCl_3) und für 3b, 3c und 3f–i in DMSO bei 10.8 ppm registriert. Bei der zwei Trifluormethylgruppen tragenden Verbindung 3a wird das NH-Proton bei 11.4 ppm (DMSO) beobachtet. Bei tiefem Feld erscheinen für 3a ferner die Protonen des paradisubstituierten Phenylrings als Multiplett bei 7.8–8.45 ppm.

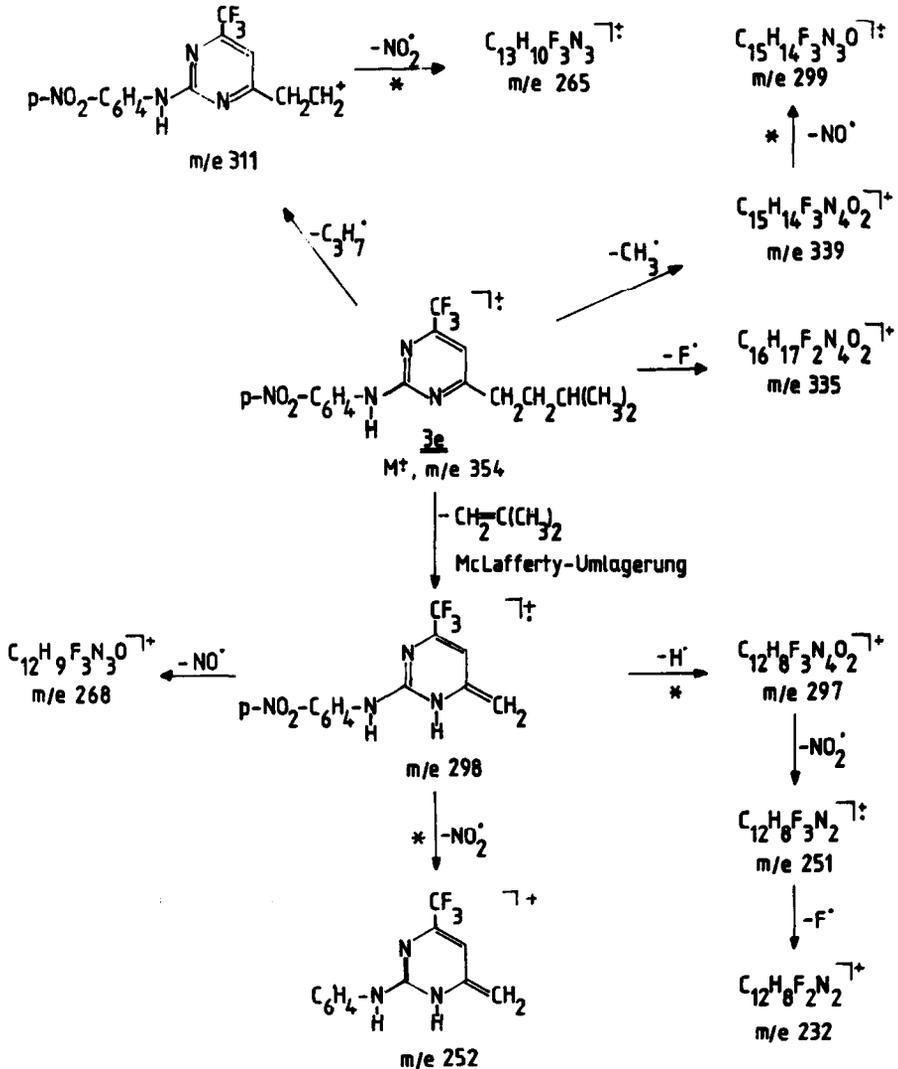
Im massenspektroskopischen Verhalten des Strukturtyps 3 fällt besonders auf, daß als Basispeak der Massenspektren häufig das Moleküllion (3a–d, h, i), das Ion $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ (3f, 3g) oder das aus einer McLafferty-Umlagerung resultierende Ion (3e) fungieren. Während in den nichtfluorierten 2-(4-Nitroanilino)pyrimidinen die Abspaltung eines Wasserstoffradikals aus dem Moleküllion unter Bildung des Fragmentions $[\text{M}-1]^+$ als prononcierter Vorgang auftritt [6,12], ist in dem fluorhaltigen Strukturtyp 3 diese Spaltungsreaktion wenig ausgeprägt.

Bei Verbindungen, die in γ -Stellung zu einer Pyrimidinring-Doppelbindung ein H-Atom tragen, wie 3e, tritt als Basispeak das Fragmention der McLafferty-Umlagerung auf, und zwar sowohl aus dem Moleküllion als auch aus dem $[\text{M}-\text{H}]$ -Ion [22].



Das Massenspektrum von 3e zeigt deutlich die Dominanz der McLafferty-Umlagerung beim Vorhandensein eines H-Atoms in γ -Stellung zu einer Doppelbindung des Heterocyclus unter Ausbildung des Ions $\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$ als Basispeak. Dieser Umlagerung, die von einem metastabilen Übergangssignal bei m/e 250.9 begleitet wird, schließt sich der Verlust eines Wasserstoffradikals zu m/e 297 an ($m_{\text{ber}}^* 296.0$; $m_{\text{gef}}^* 296.0$). Beide Fragmentionen spalten anschließend NO_2 ab und bilden die Ionen m/e 252 ($m_{\text{ber}}^* 213.1$; $m_{\text{gef}}^* 213.4$) und m/e 251.

Weitere intensive Fragmentierungsprozesse ergeben sich aus der Abspaltung von C_3H_7 aus dem Molekülion zu m/e 311 und nachfolgendem Verlust von NO_2 zu m/e 265 (m^*_{ber} 225.8; m^*_{gef} 225.6) sowie durch die Abspaltung der Methylgruppe zu m/e 339 und anschließendem Verlust von NO zu m/e 299 (m^*_{ber} 263.7;



Zerfall des 4-(3-Methylbutyl)-2-(4-nitroanilino)-6-trifluoromethylpyrimidins ($\underline{3e}$) im Massenspektrometer

m^*_{gef} 264,0). Die für Trifluormethylgruppen sonst typische Abspaltung von Fluorwasserstoff, eines Fluorradikals, einer Trifluormethylgruppe oder einer CF_2 -Gruppe [23] erfolgt hier nur in geringem Maße.

Bei der Prüfung auf chemotherapeutische Eigenschaften erwies sich insbesondere 3a als virustatisch wirksam. So vermag es im Plaquereduktionstest in einer Konzentration von $20 \mu\text{g/ml}$ einen Kontrollwert von 100% um 68% bei Newcastle Disease-Virus herabzusetzen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp.: Schmelzpunktsapparatur nach Linström, unkorrigiert. - 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).

4,6-Di(trifluormethyl)-2-(4-nitroanilino)pyrimidin (3a)

Es wurden 5 g (25 mmol) 4-Nitrophenylguanidin-hydrochlorid (1), 5 g (25 mmol) 1,1,1,5,5,5-Hexafluor-2,4-pentandion (2a) und 3,75 g (25 mmol) Kaliumcarbonat bei 200°C zur Reaktion gebracht. Aus dem resultierenden Schmelzkuchen wurden mittels eines Elutionsmittelgemisches von 20% Ether/80% Petrolether ($40^\circ\text{--}60^\circ\text{C}$) 3,0 g (34% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 184°C erhalten. IR (KBr): 3390 (NH); 3100 (aromat. CH); 1550 und 1330 (NO_2); 1210 und 1160 cm^{-1} (C-F). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 7,89 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,82-8,4 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes); 11,39 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 352 (100%, M^+); 333 (8,4%, M-F); 322 (48,2%, M-NO, m^* ber 294,5 m^* gef 294,0); 306 (50,6%, M- NO_2); 305 (13,2%, 306-H); 294 (21,7%, M-NO-CO, m^* ber 268,4 m^* gef 268,5); 286 (18,1%, 306-HF, m^* ber 267,3 m^* gef 267,1); 237 (13,3%, 306- CF_3); 236 (13,5%, 305- CF_3). $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ (352,2) Ber. C 40,92 H 1,72 N 15,91; Gef. C 40,94 H 1,90 N 15,73.

4-Methyl-2-(4-nitroanilino)-6-trifluormethylpyrimidin (3b)

Ein Gemisch von 3,2 g (16 mmol) 1, 2,4 g (16 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2b) und 2,6 g (16 mmol) Kaliumcarbonat wurden analog 3a für 90 min auf 175°C erhitzt. Das erkalte und zerkleinerte Rohprodukt wurde mehrfach aus Chloroform und Aceton umkristallisiert. Es wurden 1,1 g (23% d. Th.) zart eierschalfarbene Nadeln vom Schmp. 221°C erhalten. IR (KBr): 3385 (NH); 3100 (aromat. CH); 1540 und 1320 (NO₂); 1230, 1180 und 1140 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 2,6 (s, 3H, CH₃); 7,36 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,7-8,3 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes); 10,8 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 298 (100%, M⁺); 297 (34%, M-H, m* ber 206,0 m* gef 206,0); 279 (4,8%, M-F); 268 (26,9%, M-NO); 252 (36,5%, M-NO₂); 251 (13,5%, M-H-NO₂, m* ber 212,1 m* gef 212,2); 240 (9,6%, M-NO-CO). C₁₂H₉F₃N₄O₂ (298,1) Ber. C 48,31 H 3,04 N 18,80; Gef. C 48,27 H 3,27 N 18,84.

4-Ethyl-2-(4-nitroanilino)-6-trifluormethylpyrimidin (3c)

Bei einer Temperatur von 130°C wurden 2 g (10 mmol) 1, 1,68 g (10 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion und 1,5 g (10 mmol) Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht. Anschließend wurde wie unter 3a aufgearbeitet. Bei einem Lösungsmittelgemisch von 30% Ether/70% Petrolether (40°-60°C) wurde 3c isoliert. Nach einer folgenden Umkristallisation aus Petrolether resultierten 1,6 g (50% d. Th.) zartgelbe Nadeln vom Schmp. 139°C. IR (KBr): 3400 (NH); 3100 (aromat. CH); 2990 (aliph. CH); 1610 und 1590 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1550 und 1325 (NO₂); 1180 und 1150 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,33 (t, 3H, J=7Hz, CH₂CH₃); 2,88 (q, 2H, J=7Hz, CH₂CH₃); 7,4 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,86-8,4 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes); 10,82 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 312 (100%, M⁺); 311 (37,5%, M-H, m* ber 310,0 m* gef 310,0); 297 (17,8%, M-CH₃, m* ber 282,7 m* gef 282,5); 293 (7,1%, M-F); 282 (21,4%, M-NO); 266 (21,4%, M-NO₂); 265 (17,9%, M-H-NO₂, m* ber 225,8 m* gef

225,6); 254 (7,1%, 282-CO, m* ber 228,7 m* gef 229,0); 251 (29,5%, 266-CH₃, m* ber 236,8 m* gef 236,8).

C₁₃H₁₁F₃N₄O₂ (312,1) Ber. C 49,98 H 3,56 N 17,95; Gef. C 49,91 H 3,52 N 17,82.

4-Isopropyl-2-(4-nitroanilino)-6-trifluormethylpyrimidin (3d)

5 g (25 mmol) 1, 4,55 g (25 mmol) 1,1,1-Trifluor-5-methyl-2,4-hexandion und 3,75 g (25 mmol) Kaliumcarbonat wurden wie unter 3a bei 170°C umgesetzt. Nach dem Aufarbeiten wurden mit einem Elutionsmittelgemisch von 10% Ether/90% Petrol-ether (40°-60°C) 4,3 g (60% d. Th.) glänzende, zart hellgelbe Nadeln vom Schmp. 130°C erhalten. IR (KBr): 3410 und 3380 (NH); 3080 (aromat. CH); 2970 (aliph. CH); 1600 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1545 und 1330 (NO₂); 1225, 1190 und 1140 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,31 (d, 6H, J=7Hz, CH(CH₃)₂); 3,1 (sept, 1H, J=7Hz, CH(CH₃)₂); 7,4 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,7-8,35 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes); 10,8 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 326 (100%, M⁺); 325 (21,7%, M-H); 311 (97,8%, M-CH₃, m* ber 296,7 m* gef 297,0); 305 (7,6%, M-F); 298 (37%); 296 (17,4%, M-NO); 280 (17,4%, M-NO₂); 279 (17,4%, M-H-NO₂); 265 (47,8%, 280-CH₃); 264 (52,2%, 279-CH₃). C₁₄H₁₃F₃N₄O₂ (326,1) Ber. C 51,51 H 4,02 N 17,18; Gef. C 51,57 H 4,03 N 17,21.

4-Methyl-2-(4-nitroanilino)-6-trifluormethylpyrimidin (3e)

Gemäß 3a wurden 1 g (5 mmol) 1, 1,05 g (5 mmol) 1,1,1-Trifluor-7-methyl-2,4-octandion und 1,5 g (10 mmol) Kaliumcarbonat für 4 h bei 120°C miteinander umgesetzt. Durch Chromatographie an Aluminiumoxid wurden 0,54 g (32% d. Th.) hellgelbe Nadeln (Schmp. 178°C) mit einem Elutionsgemisch von 50% Ether/50% Petrolether (40°-60°C) erhalten. IR (KBr): 3320 (NH); 2960 (aliph. CH); 1600 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1550 und 1320 (NO₂); 1220, 1180 und 1150 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0,97 (d, 6H, J=5Hz, CH(CH₃)₂); 1,5-1,87 (m, 3H, CH₂CH₂CH(CH₃)₂); 2,75 (t, 2H, J=7Hz, 4-CH₂); 7,0 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,57 (s, breit, 1H, NH); 7,65-8,4 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes). -

MS (70eV); m/e = 354 (17,1%, M⁺); 353 (2,3%, M-H); 339 (8,1%, M-CH₃); 335 (3,1%, M-F); 311 (28,8%, M-C₃H₇); 299 (34,2%, 339-NO, m* ber 263,7 m* gef 264,0); 298 (100%, M-C₄H₈, m* ber 250,8 m* gef 250,9); 297 (18%, 298-H, m* ber 296 m* gef 296); 268 (6,3%, 298-NO); 265 (11,4%, 311-NO₂, m* ber 225,8 m* gef 225,6); 252 (25,2%, 298-NO₂, m* ber 213,1 m* gef 213,4); 251 (17,1%, 297-NO₂). C₁₆H₁₇F₃N₄O₂ (354,3) Ber. C 54,24 H 4,84 N 15,81; Gef. C 54,43 H 4,81 N 15,76.

2-(4-Nitroanilino)-4-tert.butyl-6-trifluormethylpyrimidin
(3f)

Eine Mischung von 2 g (10 mmol) 1, 1,96 g (10 mmol) 1,1,1-Trifluor-5,5-dimethyl-2,4-hexandion wurde innerhalb von 150 min bei 150°C umgesetzt. Nach Aufarbeitung analog 3a resultierten 1,9 g (57% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 118°C. IR (KBr): 3380 (NH); 3080 (aromat. CH); 2970 (aliph. CH); 1605 und 1590 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1545 und 1325 (NO₂); 1180 und 1150 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1,4 (s, 9H, C(CH₃)₃); 7,43 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,76-8,4 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes); 10,8 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 340 (93,7%, M⁺); 339 (16,6%, M-H); 325 (100%, M-CH₃, m* ber 310,6 m* gef 310,5); 321 (6,3%, M-F); 298 (62,5%, M-C₃H₆, m* ber 261,1 m* gef 261,3); 279 (27%, 325-NO₂, m* ber 239,5 m* gef 239,9); 278 (26,8%, 279-H, m* ber 277,0 m* gef 277,1). C₁₅H₁₅F₃N₄O₂ (340,1) Ber. C 52,92 H 4,45 N 16,47; Gef. C 53,12 H 4,53 N 16,50.

6-Heptafluorpropyl-2-(4-nitroanilino)-4-tert.butylpyrimidin
(3g)

Nach dem Umsetzen von 5 g (25 mmol) 1, 52 g (25 mmol) 1,1,1,2,2,3,3-Heptafluor-7,7-dimethyl-4,6-octandion und 3,75g (25 mmol) Kaliumcarbonat bei 195°C für 2 h wurde gemäß 3a aufgearbeitet. Durch Chromatographie mit 15% Ether/85% Petrol-ether (40°-60°C) wurden 3,6 g (33% d. Th.) eierschalfarbige Nadeln vom Schmp. 139°C erhalten. IR (KBr): 3340 (NH); 2970 (aliph. CH); 1610, 1600 und 1590 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1540 und 1330 (NO₂); 1220 cm⁻¹ (breit, C-F). - ¹H-NMR

($[D_6]$ DMSO): δ (ppm) = 1,4 (s, 9H, C(CH₃)₃); 7,45 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 7,9-8,4 (m, 4H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes); 10,8 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 440 (89,5%, M⁺); 439 (15,8%, M-H); 425 (100%, M-CH₃, m* ber 410,5 m* gef 410,5); 398 (85,7%, M-C₃H₆, m* ber 360,0 m* gef 359,7); 379 (31,6%, 425-NO₂, m* ber 338,0 m* gef 338,0); 378 (27,9%, 379-H, m* ber 377,0 m* gef 377,1).

C₁₇H₁₅F₇N₄O₂ (440,3) Ber. C 46,37 H 3,43 N 12,73; Gef. C 47,19 H 3,42 N 12,80.

2-(4-Nitroanilino)-4-phenyl-6-trifluormethylpyrimidin (3h)

5 g (25 mmol) 1, 5,4 g (25 mmol) 1,1,1-Trifluor-4-phenyl-2,4-butandion und 3,75 g (25 mmol) Kaliumcarbonat wurden analog 3a bei 240°C zur Reaktion gebracht. Der zerkleinerte Schmelzkuchen wurde in Aceton aufgeköcht. Es wurde vom Unge- lösten abfiltriert. Der nach mehrtägigem Stehen bei 4°C ausgefallene Feststoff wurde noch mehrfach aus Aceton umkristal- lisiert. Es wurden 3,6 g (40% d. Th.) zarthellgelbe Nadeln vom Schmp. 229°C erhalten. IR (KBr): 3365 und 3320 (NH); 1600 und 1580 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1540 und 1320 (NO₂); 1220, 1190 und 1135 cm⁻¹ (C-F). - ¹H-NMR ($[D_6]$ DMSO): δ (ppm) = 7,5-7,9 (m, 3H, 3,4,5-Phenyl-H); 8,0 (s, 1H, H an C-5 des Pyrimidins); 8,1-8,6 (m, 6H, AA'BB', H des p-substituierten Phenylringes und 2,6-Phenyl-H); 10,9 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV); m/e = 360 (100%, M⁺); 359 (47,8%, M-H, m* ber 358,0 m* gef 358,1); 341 (3,9%, M-F); 330 (10,3%, M-NO); 314 (21,3%, M-NO₂, m* ber 273,9 m* gef 274,0); 313 (20,2%, M-H-NO₂, m* ber 272,5 m* gef 272,9). C₁₇H₁₁F₃N₄O₂ (360,3) Ber. C 56,67 H 3,10 N 15,82; Gef. C 56,71 H 3,38 N 15,85.

4-(2-Naphthyl)-2-(4-nitroanilino)-6-trifluormethylpyrimidin (3i)

Analog 3a wurden 2 g (10 mmol) 1, 2,66 g (10 mmol) 1,1,1-Trifluor-4-(2-naphthyl)-2,4-butandion und 1,5 g (10 mmol) Ka- liumcarbonat für 4 h auf 130°C erhitzt und anschließend auf- gearbeitet. Da 3i nicht mit reinem Ether von der Chromatogra-

phiesäule gewaschen werden konnte, wurde mit Aceton eluiert. Die Acetonlösung wurde eingengt und gekühlt. Die dabei ausgefallenen Kristalle wurden noch mehrfach aus Aceton umkristallisiert. Es resultierten 0,63 g (15% d. Th.) hellgelbe Nadeln vom Schmp. 268°C. IR (KBr): 3320 (NH); 3110 (aromat. CH); 2940 (aliph. CH); 1600 (Phenyl, Pyrimidin C=C, C=N); 1550 und 1320 (NO₂); 1180 und 1140 cm⁻¹ (C-F). ¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ (ppm) = 7,6-8,4 (m, 11H, H an C-5 des Pyrimidins, 4H des p-substituierten Phenylringes, 6H des Naphthylringes) 8,9 (s, 1H, 1H des Naphthylringes) 10,9 (s, breit, 1H, NH). - MS (70eV) m/e = 410 (100%, M⁺); 409 (61,5%, M-H, m* ber 408,0 m* gef 408,0); 390 (9,2%, M-HF oder M-H-F); 380 (15,4%, M-NO); 364 (19,4%, M-NO₂); 363 (30,8%, M-H-NO₂, m* ber 322,3 m* gef 322,2). C₂₁H₁₃F₃N₄O₂ (410,4) Ber. C 61,47 H 3,19 N 13,65; Gef. C 61,27 H 3,22 N 13,68.

DANK

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., 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 XX: A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 314, (im Druck) (1981).
- 2 H.E. Kaufman, Chemotherapia 7, 1 (1963).
- 3 G.E. Underwood, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 660 (1962).
- 4 A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc. 81, 6017 (1959).
- 5 A. Kreutzberger und G. Riße, J. Fluorine Chem. 14, 131 (1979).
- 6 A. Kreutzberger und B. Richter, Chem.-Ztg. (im Druck).
- 7 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, J. Fluorine Chem. 15, 511 (1980).
- 8 L. Levintow, M.M. Thorén, J.E. Darnell, Jr. und L.L. Hooper, Virology 16, 220 (1962).

- 9 H.E. Kaufman und C. Heidelberger, *Science* 145, 585 (1964).
- 10 A. Kreutzberger und A. Tantawy, *J. Fluorine Chem.* (im Druck).
- 11 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, McGraw-Hill Kogakusha Ltd., Tokyo 1977.
- 12 A. Kreutzberger und B. Richter, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* (im Druck).
- 13 E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, S. 100 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg und New York 1970.
- 14 R.R. Randle und D.H. Whiffen, *J. Chem. Soc.* 1952, 4153.
- 15 A.R. Katritzky und P. Simmons, *J. Chem. Soc.* 1959, 2051.
- 16 D. Dolphin und H. Wick, *Tabulation of Infrared Spectral Data*, S. 430 Wiley Interscience, New York 1977.
- 17 C.N.R. Rao, *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy*, S. 325 Academic Press, New York 1963.
- 18 L.N. Short und H.W. Thomson, *J. Chem. Soc.* 1952, 168.
- 19 L.J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, J. Wiley and Sons, New York 1974.
- 20 S. Gronowitz und R. Hoffmann, *Ark. Kemi* 16, 459 (1960).
- 21 J. Gallucci, M. Le Blanc und J.G. Riess, *J. Fluorine Chem.* 15, 333 (1980).
- 22 D.G.J. Kingston, J.J. Bursey und M.M. Bursey, *Chem. Rev.* 74, 215 (1974).
- 23 T. Nishiwaki, *Bull. Chem. Soc. Japan* 42, 3024 (1969).