

Received May 30, 1984; accepted October 16, 1984

ANTINEOPLASTIKA XVI [1].

4-ALKYL-6-TRIFLUORMETHYL-2-UREIDOPYRIMIDINE\*

ALFRED KREUTZBERGER\*\* und MICHAEL SELLHEIM [2]

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität  
Mainz, Saarstraße 21, D-6500 Mainz (B.R.D.)

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Umsetzung von Dicyandiamid mit Trifluormethylgruppen tragenden  $\beta$ -Diketonen entstehen die korrespondierenden 4-Alkyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidine. So wird mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion das 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin, mit 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion das 4-Ethyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin, erhalten. Die Struktur der Endprodukte wird durch die IR-,  $^1\text{H}$ -NMR-,  $^{13}\text{C}$ -NMR- und Massenspektren charakterisiert.

## SUMMARY

The reaction of dicyandiamide with trifluoromethyl substituted  $\beta$ -diketones gives the corresponding 4-alkyl-6-trifluoromethyl-2-ureidopyrimidines. Thus, 4-methyl-6-trifluoromethyl-2-ureidopyrimidine is formed from 1,1,1-trifluoro-2,4-pentanedione, and 4-ethyl-6-trifluoromethyl-2-ureidopyrimidine from 1,1,1-trifluoro-2,4-hexanedione. The structures of the

---

\*) Die vorliegende Arbeit ist Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Josef Goubeau, Universität Stuttgart, mit besten Wünschen zum 85. Geburtstag gewidmet.

\*\*) Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium der Universität Heidelberg, Mai 1984.

reaction products were established spectroscopically (IR,  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, and mass).

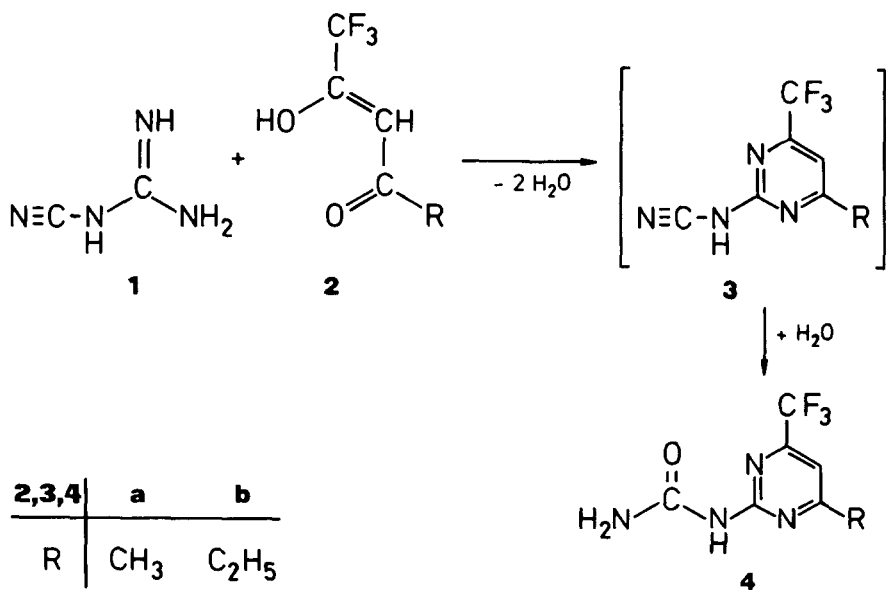
## EINLEITUNG

Einer Reihe von Antineoplastika liegt als gemeinsames Strukturcharakteristikum der sechsgliedrige Stickstoffheterocyclus zugrunde, wie dem gegen myeloische Leukämie einsetzbaren Cytarabin [3], dem gegen Carcinome effektiven Hexamethylmelamin [4] oder der bei lymphoider Leukämie die Lebensspanne verlängernden 5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure [5]. Durch Einbeziehung des Prinzips der Wirkstoffverbesserung mittels Cyclisierung geeigneter Amidinstrukturen [6,7] in unsere Untersuchungen entstand nunmehr das Konzept der Entwicklung neuer sechsgliedriger Heterocyclen mit günstigeren therapeutischen Eigenschaften. Im Hinblick auf die anzustrebende Fähigkeit der Endprodukte zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken [8] wurde als Amidinkomponente das Dicyandiamid (1) eingesetzt. Ferner wurden in Anlehnung an die Rolle, die Fluor in antineoplastischen Wirkstoffen spielt, wie in dem bei verschiedenen soliden Tumoren wirksamen Ftorafur [9] oder dem bei lymphozytischer Leukämie einen tumorhemmenden Effekt ausübenden 6-Trifluormethyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon [10], Halogene in den konzipierten Strukturverband einbezogen.

## ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Realisierung dieses Vorhabens wurde durch Umsetzung von 1 mit fluorierten  $\beta$ -Diketonen (2) angestrebt. Es zeigte sich hierbei jedoch, daß anstelle der erwarteten 4-Alkyl-2-cyanamino-6-trifluormethylpyrimidine (3) die 4-Alkyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidine (4) gebildet werden. So geht aus der Umsetzung von 1 mit 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2a) das 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin (4a), mit 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (2b) das 4-Ethyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin (4b), hervor. Für das Gelingen der Umsetzung ist eine sorgfältige Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen erforderlich. Insbesondere ist der Tendenz der  $\beta$ -Diketone zur Selbstkondensation entgegenzuwirken.

Zur Gewinnung von 4a eignet sich sowohl ein schwach natronalkalisches als auch neutrales ethanolisches Reaktionsmedium. Während 4a jedoch aus schwach alkalischem Medium direkt kristallin anfällt, bedarf es bei dem in neutraler Lösung zunächst zurückbleibenden harzigen Rohprodukt einer mehrmaligen Behandlung mit schwach salzsaurem Chloroform, um die Reinsubstanz zu erhalten. Ein entsprechendes Verfahren zur Aufarbeitung muß auch bei 4b, das ausschließlich aus neutraler ethanolischer Lösung zugänglich ist, angewandt werden, jedoch erweist sich hierbei schwach salzsaures Methyläthylketon als zur Kristallisation und Reinigung des Produkts geeigneter.



Der chemische Strukturbeweis für Struktur 4 liegt in der Identität der nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren dargestellten Verbindungen 4a und 4b mit den korrespondierenden, nach anderer Verfahrensweise [11] gewonnenen Substanzproben 4a und 4b. Darüber hinaus kann 4b nach dem vorliegenden, durch Dicyandiamid (1) gekennzeichneten Verfahren gegenüber dem früher beschriebenen [11], durch Guanidincarbonsäureamid charakterisierten Verfahren in erhöhter Ausbeute gewonnen werden.

Struktur 4 wird ferner durch die spektroskopischen Daten gestützt. Bei der Auswertung der IR-,  $^1\text{H}$ -NMR- und Massenspektren der Verbindungen 4a-b ergibt sich gute Übereinstimmung mit den Daten der auf anderem Wege dargestellten Verbindungen [11]. Ergänzend sollen hier jedoch noch im IR-Spektrum die charakteristischen, drei scharfe Banden von hoher Intensität verursachenden Mehrfachabsorptionen der C-F-Valenzschwingung [12] hervorgehoben werden, die bei den dargestellten Verbindungen im Bereich  $1135 - 1245\text{ cm}^{-1}$  auftreten.

Die  $^{13}\text{C}$ -kernresonanzspektroskopische Charakterisierung des Strukturtyps 4 sei anhand des 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidins (4a) dargelegt.

Im  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abb. 1) lassen sich vor allem die charakteristischen Peakaufspaltungen durch Kohlenstoff-Fluor-Kopplung beobachten. So erscheint hier ein bei  $\delta = 120,37\text{ ppm}$  zu erwartender Peak des Kohlenstoffatoms aus der Trifluormethylgruppe durch 1-Bindungskopplung mit drei Fluoratomen in Form eines Quartetts mit der Kopplungskonstanten  $^1J(6-\text{CF}_3) = 275,1\text{ Hz}$ . Bedingt durch 2-Bindungskopplung zu den drei Fluoratomen des Trifluormethylsubstituenten resultiert aus dem Signal des Ringkohlenstoffs in Position 6 bei  $\delta = 153,95\text{ ppm}$  ebenfalls ein Quartett mit der Kopplungskonstanten  $^2J(\text{C}-6,6-\text{CF}_3) = 35,1\text{ Hz}$ , während an dem bei  $\delta = 109,41\text{ ppm}$  auftretenden Signal des Ringkohlenstoffs in Position 5 von der durch 3-Bindungskopplung zu den drei Fluoratomen ebenfalls erwarteten Quartettaufspaltung nur zwei Peaks aufgelöst werden können, aus deren Lage sich aber eine Kopplungskonstante  $^3J(\text{C}-5,6-\text{CF}_3) = 2,8\text{ Hz}$  ermitteln läßt.

Zur weiteren Zuordnung der Peaks im  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum ist nun ein Vergleich mit dem GATED-Spektrum (Abb. 2) herangezogen worden. Hierbei wird an dem letztgenannten Signal von C-5 eine Dublettaufspaltung durch 1-Bindungskopplung zu dem 5-ständigen Proton mit der Kopplungskonstanten  $^1J(5-\text{CH}) = 174,1\text{ Hz}$  beobachtet. Die beiden dadurch auftretenden Peaks erfahren jeweils durch 3-Bindungskopplung sowohl mit den Protonen der Methylgruppe an C-4 als auch mit den Fluoratomen der 6-ständigen Trifluormethylgruppe eine weitere Multipliettaufspaltung. Des weiteren unterliegt der im  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten Spektrum bei  $\delta = 23,92\text{ ppm}$  auftretenden

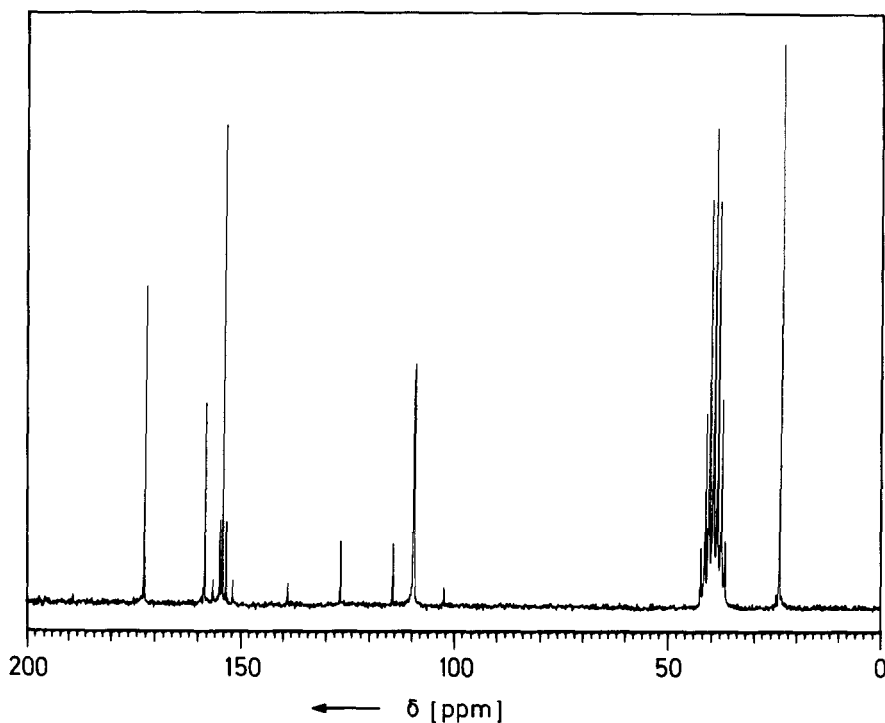


Abb. 1:  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppeltes  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin (4a) in  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

de Peak der Methylgruppe in 4-Stellung im GATED-Spektrum einer Quartettaufspaltung durch 1-Bindungskopplung zu drei Protonen mit der Kopplungskonstanten  $^1J(4\text{-CH}_3) = 128,9 \text{ Hz}$ , wobei jeder einzelne Peak wiederum durch 3-Bindungskopplung mit dem Proton an C-5 als Dublett mit der Kopplungskonstanten  $^3J(4\text{-CH}_3, 5\text{-H}) = 2,2 \text{ Hz}$  auftritt. Eine analoge Dublettaufspaltung mit der Kopplungskonstanten  $^3J(6\text{-CF}_3, 5\text{-H}) = 2,4 \text{ Hz}$  erfahren auch die einzelnen Peaks des Quartettsignals des C-Atoms aus der 6-ständigen Trifluormethylgruppe durch 3-Bindungskopplung mit dem ringgebundenen Proton in Position 5. Gegenüber dem  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erfährt im GATED-Spektrum auch das Signal bei  $\delta = 172,18 \text{ ppm}$  eine weitere Aufspaltung, die jedoch in einem Multipllett besteht, welches durch unterschiedliche 2-Bindungskopplungen des 4-ständigen Ringkohlenstoffatoms mit den drei Protonen der daran gebundenen Methylgruppe sowie dem Proton der benachbarten Stellung C-5 bedingt ist.

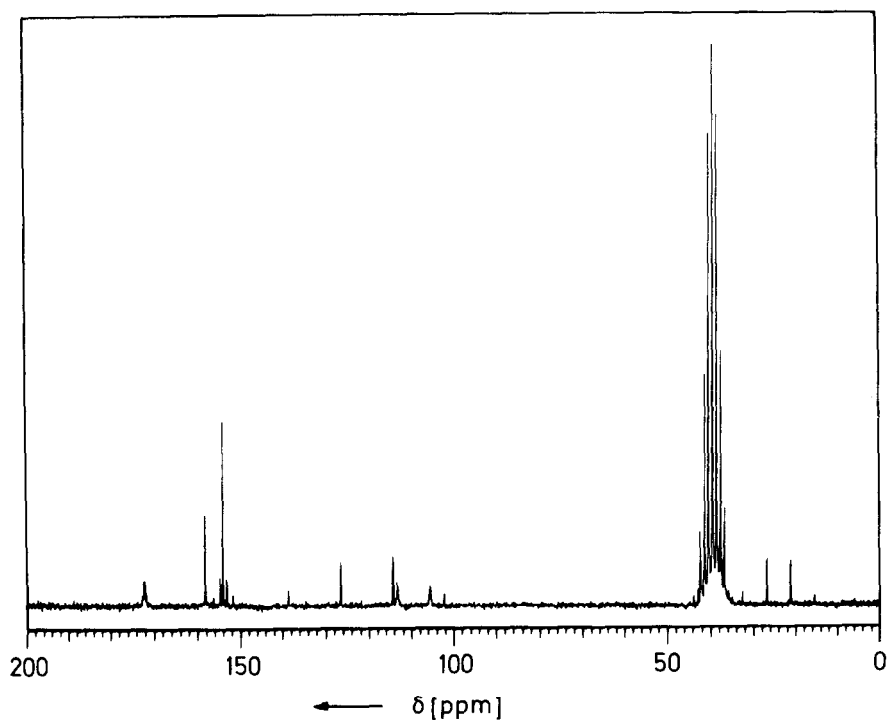


Abb. 2: GATED-Spektrum von 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin (4a) in  $[D_6]DMSO$

Tab. 1: Chemische Verschiebung  $\delta$  (in ppm) an den aromatischen C-Atomen verschiedener Pyrimidine und des 4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidins (4a) in  $[D_6]DMSO$ . a: Pyrimidin. b: 2-Aminopyrimidin. c: 4-Methylpyrimidin. d: 2-Amino-4-methylpyrimidin.

	C-2	C-4	C-5	C-6
a	158,39	156,90	121,86	156,90
b	163,42	157,85	110,04	157,85
c	157,96	166,48	121,07	156,38
d	163,24	166,90	109,35	157,48
<u>4a</u>	154,09	172,18	109,41	153,95

Diese Zuordnungen bestätigen sich auch in einem Vergleich der chemical shift-Daten von 4a mit denen verschiedenen substituierter Pyrimidine [13] (Tab. 1). Unter der aus dem Vergleich der Werte der chemischen Verschiebung des Benzols [14] mit denen des Trifluormethylbenzols [14] sowie des Phenols [15] mit denen des 3-Trifluormethylphenols [16] bei Zugrundelegung der Additivitätsregel resultierenden Voraussetzung, daß ein Trifluormethylsubstituent die chemical shift-Daten der aromatischen C-Atome nicht signifikant beeinflusst, wird ersichtlich, daß in den methylierten Pyrimidinen sowie in Verbindung 4a gleichfalls das den Methylsubstituenten tragende Ringkohlenstoffatom eine starke Tieffeldverschiebung erfährt und somit von allen im Spektrum auftretenden Signalen jeweils das im tiefsten Feld erscheinende hervorruft. Anhand der Vergleichsdaten wird ferner deutlich, daß die Einführung der 2-Aminogruppe eine merkliche Verschiebung des Signals der p-ständigen Stellung C-5 ins höhere Feld zur Folge hat. Durch die Kenntnis des entsprechenden Effekts für die Ureidogruppe [17] wird damit die getroffene Zuordnung für C-5 bestätigt. Hierfür spricht vor allem auch die Übereinstimmung der Differenz der chemischen Verschiebungswerte an C-5 zwischen dem 4-Methylpyrimidin und 2-Amino-4-methylpyrimidin sowie 4a.

Keine Aufspaltung im GATED-Spektrum gegenüber dem  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erfahren die Peaks bei  $\delta = 158,26$  und  $154,09$  ppm. Jedoch ist es durch die gegebene Korrelation mit den analogen, für das 6-Methyl-2-ureido-4(3H)-pyrimidinon [10] gefundenen Werten sowohl bezüglich der chemical shift-Daten als auch der Intensitäten der Peaks möglich geworden, das Signal bei  $\delta = 158,26$  ppm dem Kohlenstoffatom der Ureidogruppe und das bei  $\delta = 154,09$  ppm der Position C-2 des Pyrimidinrings zuzuordnen.

Aus dem Vergleich mit bekannten Kohlenstoff-Fluor- [16] und Kohlenstoff-Wasserstoff-Kopplungskonstanten [18] wird ferner Übereinstimmung mit den gefundenen Kopplungskonstanten ersichtlich.

## EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte: Schmelzpunktbestimmungsapparatur Büchi SMP 20 nach Dr. Tottoli, unkorrigiert. IR: Beckman Spektralphotometer IR-33 und IR-4220.  $^1\text{H-NMR}$ : Varian EM 360 A und Bruker WH 90, TMS als innerer Standard. Massenspektren: CH 7A Varian MAT Bremen.

4-Methyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin (4a)(a) In Ethanol/NaOH

Zu einer Lösung von 4.2 g (50 mmol) 1 und 7.7 g (50 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-pentandion (2a) in 125 ml 40proz. Ethanol gibt man 40 Tropfen 2N-Natronlauge und erhitzt das Gemisch 72 h auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten fällt ein farbloser Niederschlag an, von dem nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 10proz. Ethanol farblose Nadelchen vom Schmp.  $178^\circ$  erhalten werden können. Ausb. 1.3 g (12% d. Th.).

(b) In Ethanol

4.66 g (30 mmol) 2a und 0.84 g (10 mmol) 1 rührt man in 10 ml absol. Ethanol 6 h bei Siedetemp. und anschließend bei Raumtemp. weitere 14 h. Das nach dem Einengen verbleibende gelbliche Harz wird in Chloroform aufgenommen und die Lösung mit ethanol. HCl angesäuert. Durch mehrmaliges Einengen mit Chloroform erhält man einen farblosen Niederschlag, der nach wiederholtem Umkristallisieren aus 10proz. Ethanol in Form farbloser Nadeln vom Schmp.  $178^\circ$  anfällt. Ausb. 380 mg (17% d. Th.). IR (KBr): 3400, 3300, 3230, 3140 (NH), 2990 ( $\text{CH}_3$ ), 1690 ( $\text{C=O}$ ), 1600, 1560 ( $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ , NH-Deform.), 1240, 1180,  $1135\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CF}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 2.5 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 7.22 (s, 1H, 5-H), ca. 7.9\* (s, 2H, 2-NH-CO-NH<sub>2</sub>), 9.7\* (s, 1H, 2-NH-CO-NH<sub>2</sub>); \*austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}/\text{DCl}$ . MS (106 eV,  $120^\circ$ ): m/e = 220 (7%,  $\text{M}^+$ ), 201 (6%, M-F), 177 (100%, M- $\text{CHNO}$ ), 157 (9%, 177-HF), 150 (20%, 177-HCN), 130 (23%, 157-HCN), 108 (25%, 150- $\text{H}_2\text{N-CN}$ ).  $\text{C}_7\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$  (220.1) Ber. C 38.19 H 3.20 N 25.45; Gef. C 38.27 H 3.01 N 25.34.

#### 4-Ethyl-6-trifluormethyl-2-ureidopyrimidin (4b)

Eine Lösung aus 6.72 g (40 mmol) 1,1,1-Trifluor-2,4-hexandion (2b) und 1.26 g (15 mmol) 1 in 12.5 ml Ethanol wird 6 h auf Siedetemp. gehalten und anschließend 14 h bei Raumtemp. weitergerührt. Das nach dem Einengen zurückbleibende harzähnliche Reaktionsgemisch wird in Methylethylketon aufgenommen, mit ethanol. HCl angesäuert und mehrmals mit Methylethylketon eingeeengt. Aus dem dabei auftretenden, farblosen Niederschlag gewinnt man durch wiederholtes Umkristallisieren aus Ethanol farblose, kleine Nadeln vom Schmp.  $181^{\circ}$ . Ausb. 950 mg (27% d. Th.). IR (KBr): 3380, 3220, 3120 (NH), 2990, 2880 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1700 ( $\text{C=O}$ ), 1600, 1570 ( $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ , NH-Deform.), 1245, 1200,  $1150\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CF}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  (ppm) = 1.2 (t, 3H,  $\text{J} = 7.5\text{ Hz}$ , 4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 2.75 (q, 2H,  $\text{J} = 7.5\text{ Hz}$ , 4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_3$ ), 7.2 (s, 1H, 5-H), ca. 7.7\* (s, 2H, 2-NH-CO-NH<sub>2</sub>), 9.72\* (s, 1H, 2-NH-CO-NH<sub>2</sub>); \*austauschbar mit  $\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$ . MS (106 eV,  $120^{\circ}$ ):  $m/e = 234$  (9%,  $\text{M}^+$ ), 215 (6%,  $\text{M-F}$ ), 191 (100%,  $\text{M-CHNO}$ ), 190 (77%, 191-H), 170 (16%, 190-HF), 163 (14%, 190-HCN).  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$  (234.2) Ber. C 41.03 H 3.87 N 23.92; Gef. C 41.16 H 3.88 N 24.04.

LANK

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 XV: A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) (im Druck).
- 2 Aus der Dissertation M. Sellheim, Universität Mainz 1984.
- 3 S.S. Cohen und H.D. Barner, Proc. Nat. Acad. Sci. 40 (1954) 885.
- 4 J.M. Denefiro und W.R. Vogel, Cancer Treat. Rep. 62 (1978) 173.

- 5 A. Kreutzberger, E. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 312 (1979) 115.
- 6 A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneimittelforsch. 11 (1968) 356.
- 7 A. Kreutzberger und M. Leger, Chem.-Ztg. 107 (1983) 127.
- 8 A. Kreutzberger und B. Meyer, Eur. J. Med. Chem. 14 (1979) 13.
- 9 B.T. Garibjanian, R.K. Johnson, I. Kline, S. Vadlamudi, M. Gang, J.M. Vanditti und A. Goldin, Cancer Treat. Rep. 60 (1976) 1347.
- 10 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 314 (1981) 34.
- 11 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, J. Fluorine Chem. 15 (1980) 511.
- 12 H.W. Thompson und R.B. Temple, J. Chem. Soc. 1948, 1422.
- 13 J. Riand, M.T. Chenon und N. Lumbroso-Bader, Tetrahedron Lett. (1974) 3123.
- 14 J.T. Clerc, E. Pretsch und S. Sternhell,  $^{13}\text{C}$ -Kernresonanz spektroskopie, S. 101, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1973.
- 15 E. Breitmaier und W. Voelter,  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy, S. 186, Verlag Chemie, Weinheim, New York 1978.
- 16 V. Formacek, L. Desnoyer, H.P. Kellerhals und J.T. Clerc,  $^{13}\text{C}$  Data Bank, Vol. 1, S. 241, Copyright Bruker-Physik, Karlsruhe, 1976.
- 17 M. Mishima, M. Fujio, R. Takeda und Y. Tsuno, Mem. Fac. Sci., Kyushu Univ., Ser. C (1978) 97.
- 18 J. Riand und M.T. Chenon, Org. Magn. Reson. 15 (1981) 18.