

Fluorierte 2-(4-Toluidino)pyrimidine

Alfred Kreutzberger [3] und Jutta Gillessen

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

Eingegangen am 28. Juni 1984

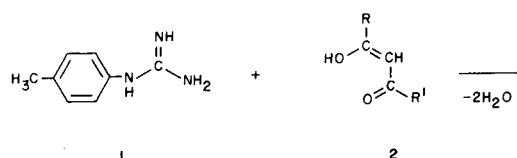
Aus der Kondensation von 4-Tolylguanidin (**1**) mit den β -Diketonen **2a-f** gehen die fluorierten 2-(4-Toluidino)pyrimidine **3a-f** hervor. Strukturtyp **3** zeichnet sich durch antimykotische Wirkung aus.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 101 (1985).

In Verfolg unserer Untersuchungen von Kondensationsreaktionen an Amidinstrukturen [4,5] sind in jüngerer Zeit verschiedene Strukturtypen weiterentwickelt worden, in denen sich Vertreter mit antimykotischer Wirksamkeit finden, wie die 2-Benzylthiopyrimidine [6], 2-Ureidopyrimidine [7] und 2-Cyanaminopyrimidine [2]. Im Hinblick auf den bevorzugten Einsatz von Fluor in bekannten Antimykotika, wie in dem systemisch wirksamen Flucytosin [8] oder dem bei verschiedenen Hautinfektionen anwendbaren 4'-Fluor-3,5-dichlorothiocarbanilid [9], ferner von carbocyclischen und heterocyclischen Partialstrukturen, wie in dem speziell gegen Dermatophyten effektiven Tolnaftat [10] oder dem Breitspektrum-Antimykotikum Clotrimazol [11], sind entsprechende Strukturelemente in die vorliegenden Untersuchungen einbezogen worden.

Diese Konzeption hat in den zu 4-Trifluormethyl-6-phenyl-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3a**) und 4-Trifluormethyl-6-(2-naphthyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3b**) führenden Umsetzungen von 4-Tolylguanidin (**1**) mit 4,4,4-Trifluor-1-phenyl-1,3-butandion (**2a**) und 4,4,4-Trifluor-1-(2-naphthyl)-1,3-butandion (**2b**) erste Verwirklichung gefunden. Die Gegenwart von kernhalogenierten Teilstrukturen in antimykotischen Wirkstoffen, wie in dem besonders gegen Dermatophyten wirksamen Pyrrolnitrin [12] oder dem gegen *Phytophthora infestans*, *Fusarium nivale* und *Helminthosporium gramineum* effektiven [13] 2-Amino-5-(4-fluorphenyl)pyrimidin [14] motivierte die 4,6-Bis-(4-fluorphenyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3c**) liefernde Umsetzung von **1** mit 1,3-Bis-(4-fluorphenyl)-1,3-propandion (**2c**). In Anlehnung an Antimykotika auf der Basis 5-gliedriger Heterocyklen, wie des gegen *Candida*-Infektionen einsetzbaren Nitrofuraxims [15], wurden durch Verwendung von 4,4,4-Trifluor-1-(2-furyl)-1,3-butandion (**2d**) und 4,4,4-Trifluor-1-(2-thienyl)-1,3-butandion (**2e**) das 4-Trifluormethyl-6-(2-furyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3d**) und 4-Trifluormethyl-6-(2-thienyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3e**) entwickelt. Analog konnte durch Umsetzung von **1** mit 4,4,4-Trifluor-1-(3-pyridyl)-1,3-butandion (**2f**) das 4-Trifluormethyl-6-(3-pyridyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3f**) gewonnen werden.

Formelschema



2, 3	R	R ^I
a	CF ₃	
b	CF ₃	
c		
d	CF ₃	
e	CF ₃	
f	CF ₃	

Die Struktur wird durch die spektroskopischen Daten gestützt. Als Prototyp der IR-Spektren sei hier dasjenige von **3c** diskutiert. Hier liegt bei 3420 cm^{-1} die scharfe Absorptionslinie der NH-Valenzschwingung der sekundären Aminogruppe; vergleichsweise findet sich die der analogen, nicht fluorierten Verbindung [16] bei 3400 cm^{-1} . Die bei 1590 cm^{-1} liegende Bande der NH-Deformationschwingung stimmt mit derjenigen der nichtfluorierten Analogverbindung überein. Das Signal bei 3040 cm^{-1} ist der aromatischen, das bei 2920 cm^{-1} der aliphatischen CH-Valenzschwingung zuzuordnen. Die C=C- und C=N-Valenzschwingungen liefern mehrere Signale zwischen 1600 und 1500 cm^{-1} . Die CF-Streckschwingung zeigt sich an durch ein scharfes Signal bei 1220 cm^{-1} [17]. Ferner wird die CF-Bindung im Bereich von $1000 - 1100\text{ cm}^{-1}$ [18]

oder bei mehrfacher Halogensubstitution an ein und demselben C-Atom zwischen 1000 und 1400 cm^{-1} [19] erfaßt.

Die kernresonanzspektroskopischen Untersuchungen an aliphatisch substituierten, fluorierten 2-(4-Toluidino)pyrimidinen [20] haben gezeigt, daß die chemische Verschiebung des Protons an C-5 des Pyrimidinrings abhängig ist von der sekundären Aminogruppe in 2-Stellung, die einen Hochfeldshift bewirkt. Durch Einführung elektronegativer Substituenten, wie der Trifluormethylgruppe, ist ein Tieffeldshift zu beobachten auf Grund der geringeren Abschirmung. Ein Vergleich der Werte aliphatisch substituierter 2-(4-Toluidino)pyrimidine mit denen analoger Fluorverbindungen ergibt eine Tieffeldverschiebung von ca. 0,5 ppm. Die gemessenen Werte von 7,02-7,15 ppm entsprechen somit wieder dem des unsubstituierten Pyrimidins [21], so daß der hochfeldverschiebende Effekt der Aminfunktion durch den entgegengesetzten der CF_3 -Gruppe kompensiert wird. Die 2-(4-Toluidino)pyrimidine [16] mit aromatischer Substitution führen zu analogen Ergebnissen. Die zwischen 9,85 und 10,12 ppm registrierte Position des Protons der sekundären Aminogruppe entspricht einer Verschiebung um 0,5-1,0 ppm zu tiefem Feld gegenüber den nichtfluorierten Substanzen. Eine Ausnahme bildet lediglich **3c** mit einem Wert von 9,55 ppm, der mit dem des nichtfluorierten Analogons von 9,54 ppm vergleichbar ist. Hieraus folgt, daß das in 4-Stellung des Phenylrings befindliche Fluoratom keinen einschermenden Effekt auf das Proton der sekundären Aminogruppe ausübt.

Zur weiteren Charakterisierung von Strukturtyp **3** wurden massenspektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Bei den Verbindungen **3a-f** sind, mit Ausnahme von **3c**, alle Molpeaks auch Basispeaks. Bei **3a** und **3f** sind deutliche (M+1)-Signale vorhanden. Diese Moleküle können beim Zusammenstoß mit unversehrten Molekülen entstehen, indem sie diesen ein H-Atom entreißen. Das Resultat ist ein Ion, das um eine Masseneinheit größer ist als $\text{M}^\bullet$. Zusammenstoßneigung ist, wenn auch nur in mäßiger Häufigkeit [22-24], besonders bei Verbindungen, die Heteroatome mit freiem Elektronenpaar aufweisen, beobachtbar. Bei allen Substanzen **3a-f** liefern die N-H-Bruchstücke ein weiteres, intensives Signal, bei **3c** liefert dieses den Basispeak. Ferner tritt bei allen Verbindungen **3a-f** Abspaltung eines Methylradikals auf. Weniger intensiv sind die M-19-Peaks, die eine fluorhaltige Verbindung anzeigen; auch die Eliminierung von HF unter Protonenwanderung [25] gibt nur bei **3a**, **d** und **e** ein deutliches Signal.

In Strukturtyp **3** finden sich Vertreter mit antimykotischer Wirkung. Speziell vermag **3a** eine auffallende Wirkung gegen *Plasmopara viticola*, eine etwas schwächere gegen *Coniophora puteana*, auszuüben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in der Schmelzpunktsapparatur nach Linström bestimmt und unkorrigiert angegeben. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 237 und 421 an Kaliumbromid-Preßlingen. Die ^1H -NMR-Spektren wurden einem Kernresonanzspektrometer Varian A-60 und T-6 (= 60 MHz und TMS als innerer Standard), die Massenspektren mit einem Massenspektrometer Varian CH-7, aufgenommen. Dünnschicht- und Säulenchromatographie wurden an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen durchgeführt.

4-Trifluormethyl-6-phenyl-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3a**).

Nach 20-stündigem Zusammenschmelzen eines aus 2,12 g (10 mmol) 4-Tolylguanidin (**1**), 2,16 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-phenyl-1,3-butan-dion (**2a**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) bestehenden Reaktionsgemisches bei einer Reaktionstemp. von 90° wird der nach dem Abkühlen entstandene Schmelzkuchen pulverisiert und auf eine Aluminiumoxid-Säule gebracht. Als Elutionsmittel diente ein Gemisch aus Petrolether und Diethylether (80:20). Das Eluat wurde über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel verdampft. Verbindung **3a** kristallisierte als gelbe Plättchen vom Schmp. 78° aus. Ausb. 1,1 g (33% d. Th.); IR (Kaliumbromid): 3415 (NH), 3020 (aromatisches CH), 2920 (CH_3), 1600, 1560, 1535 (NH-Deformation, $\text{C}=\text{C}=\text{N}$), 1110 cm^{-1} (CF); ^1H -NMR (D_6 DMSO): (ppm) = 2,29 (s; 3H, CH_3 an C_6H_4), 7,09-7,75 (m; 8H, 5-H; 2-H, 3-H, 5-H, 6-H von C_6H_4 ; 2-H und 6-H von 6- C_6H_5), 8,24-8,35 (m; 3-H, 4-H und 5-H von 6- C_6H_5), 10,09 (s; 1H, NH); + = austauschbar mit Deuteriumoxid und Deuteriotrifluoressigsäure; MS (70 eV/35°): m/e = 330 (50%, M+1), 329 (100%, $\text{M}^\bullet$), 328 (83%, M-H, $\text{m}^\bullet$ ber. 327, $\text{m}^\bullet$ gef. 327), 314 (41%, M- CH_3 , $\text{m}^\bullet$ ber. 299, $\text{m}^\bullet$ gef. 299), 309 (14%, M-H-F), 310 (7%, M-F).

Anal. Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3$ (329,3): C, 65,65; H, 4,25; N, 12,76. Gef.: C, 65,70; H, 4,52; N, 12,61.

4-Trifluormethyl-6-(2-naphthyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3b**).

Analog dem unter **3a** angegebenen Verfahren konnte aus 2,12 g (10 mmol) **1**, 2,66 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2-naphthyl)-1,3-butan-dion (**2b**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) nach einer Reaktionszeit von 8 h bei einer Temperatur von 80° **3b** isoliert werden. Elutionsmittel: 95% Petrolether, 5% Ether. Ausb. 2,4 g (63% d. Th.); Schmp.

125°; hellgelbe Plättchen; IR (Kaliumbromid): 3380 (NH), 3060, 3020 (aromatisches CH), 2920 (CH_3), 1595, 1565, 1535, 1510 (NH-Deformation, $\text{C}=\text{C}=\text{N}$), 1100 cm^{-1} (CF); ^1H -NMR (D_6 DMSO): (ppm) = 2,29 (s; 3H, CH_3 an C_6H_4), 7,14-8,31 (m; 11H, 5-H; 2-H, 3-H, 5-H, 6-H von C_6H_4 ; 6H des Naphthyls), 8,90 (s; 1H, 5-H des Naphthyls), 10,12 (s; 1H, NH); + = austauschbar mit Deuteriotrifluoressigsäure; MS (70 eV/140°): m/e = 379 (100%, $\text{M}^\bullet$), 378 (57%, M-H, $\text{m}^\bullet$ ber. 377, $\text{m}^\bullet$ gef. 377) 364 (10%, M- CH_3), 360 (2%, M-F).

Anal. Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3$ (379,3): C, 69,66; H, 4,22; N, 11,08. Gef.: C, 69,55; H, 4,38; N, 10,96.

4,6-Bis-(4-fluorphenyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3c**).

Verbindung **1** (2,12 g, 10 mmol) 2,60 g (10 mmol) 1,3-Bis-(4-fluorphenyl)-1,3-propan-dion (**3c**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) wurden, wie bei **3a** angegeben, zur Reaktion gebracht. Die Reaktionszeit betrug 16 h, die Reaktionstemp. 120°. Elutionsmittel: Petrolether/Ether (95:5); Ausb. 3,2 g (86% d. Th.); Schmp. 167° (aus Tetrachlorkohlenstoff); gelbe Minikristalle; IR (Kaliumbromid): 3420 (NH), 3040 (aromatisches CH), 2920 (CH_3), 1600, 1590, 1570, 1500 (NH-Deformation, $\text{C}=\text{C}=\text{N}$), 1220 cm^{-1} (CF-Streckschwingung); ^1H -NMR (D_6 DMSO): (ppm) = 2,23 (s; 3H, CH_3 an C_6H_4), 7,06-7,93 (m; 9H, 5-H; 2-H; 3-H, 5-H, 6-H von 2-Toluidino, 2-H und 6-H von 4,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 8,25-8,54 (m; 4H, 3-H und 5-H von 4,6- $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$), 9,55 (s; 1H, NH); + = austauschbar mit Deuteriotrifluoressigsäure; MS (70 eV/140°): m/e = 373 (95%, $\text{M}^\bullet$), 372 (100%, M-H), 358 (10%, M- CH_3), 354 (2%, M-F).

Anal. Ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3$ (373,3): C, 73,99; H, 4,56; N, 11,26. Gef.: C, 74,01; H, 4,53; N, 11,08.

4-Trifluormethyl-6-(2-furyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3d**).

Nach Homogenisierung von 2,12 g (10 mmol) **1**, 2,06 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2-furyl)-1,3-butandion (**2d**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) wurde dieses Gemisch analog **3a** weiterverarbeitet. Reaktionszeit: 10 h, Reaktionstemp.: 90°, Elutionsgemisch: Petrolether/Ether (80/20). Ausb. 1,8 g (56% d. Th.); Schmp. 86°; hellgelbe Nadelchen; IR (Kaliumbromid): 3400 (NH), 3020 (aromatisches CH), 2930 (CH₃), 1600, 1585, 1530, 1510 (NH-Deformation, C=C/C=N), 1130 cm⁻¹ (CF); ¹H-NMR (D₆ DMSO): (ppm) = 2,27 (s; 3H, CH₃ an C₆H₄), 6,76 (m; 1H, 4-H des Furylrestes), 7,06-7,20 (d*; 2H, 2-H und 6-H von C₆H₄), 7,43 (s; 1H, 5-H), 7,50-7,76 (m; 3H, 3-H und 5-H von C₆H₄, 3H des Furylrestes), 8,01 (m; 1H, 5-H des Furylrestes), 10,08 (s*; 1H, NH); + = angespalten, + + = austauschbar mit Deuteriumoxid und Deuteriotrifluoressigsäure; MS (70 eV/50°): m/e = 319 (100%, M⁺), 318 (94%, M-H, m* ber. 317, m* gef. 317), 304 (30%, M-CH₃, m* ber. 289,7, m* gef. 289), 300 (5%, M-F), 299 (4%, M-H-F).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₂F₃N₃O (319,2): C, 60,18; H, 3,76; N, 13,16. Gef.: C, 60,23; H, 3,77; N, 13,05.

4-Trifluormethyl-6-(2-thienyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3e**).

Ein Ansatz aus 2,12 g (10 mmol) **1**, 2,22 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(2-thienyl)-1,3-butandion (**2e**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) wurde 12 h bei 80° erhitzt und geschmolzen und anschließend nach **3a** aufgearbeitet, wobei als Elutionsmittel ein Gemisch aus Petrolether/Ether (95/5) diente. Ausb. 0,9 g (27% d. Th.); Schmelzbereich 118-120°; hellgelbe Plättchen; IR (Kaliumbromid): 3395 (NH), 3020 (aromatisches CH), 2920 (CH₃), 1595, 1560, 1520 (NH-Deformation, C=C/C=N), 1135 cm⁻¹ (CF); ¹H-NMR (D₆ DMSO): (ppm) = 2,27 (s; 3H, CH₃ an C₆H₄), 7,06-7,34 (m; 3H, 2-H und 6-H von C₆H₄, 4-H des Thienylrestes), 7,61-7,94 (m; 4H, 5-H; 3-H und 5-H von C₆H₄, 3-H des Thienylrestes), 8,19-8,25 (m; 1H, 5-H des Thienylrestes), 10,04 (s*; 1H, NH); + = austauschbar mit Deuteriumoxide und Deuteriotrifluoressigsäure; MS (70 eV/100°): m/e = 335 (100%, M⁺), 334 (96%, M-H, m* ber. 333, m* gef. 333), 320 (34%, M-CH₃, m* ber. 305,7, m* gef. 305), 316 (2%, M-F) 315 (1%, M-H-F, m* ber. 296,2, m* gef. 296).

Anal. Ber. für C₁₆H₁₂F₃N₃S (335,4): C, 57,31; H, 3,58; N, 12,53. Gef.: C, 57,15; H, 3,83; N, 12,49.

4-Trifluormethyl-6-(3-pyridyl)-2-(4-toluidino)pyrimidin (**3f**).

Verbindung **1** (2,12 g, 10 mmol), 2,40 g (10 mmol) 4,4,4-Trifluor-1-(3-pyridyl)-1,3-butandion (**2f**) und 1,06 g (10 mmol) Natriumcarbonat (wasserfrei) wurden, wie unter **3a** beschrieben, bei einer Temperatur von 160° 6 h umgesetzt. Elutionsmittel: Petrolether/Ether (80/20); Ausb. 0,5 g (15% d. Th.); Schmp. 201°; gelbe, glänzende Prismen; IR (Kaliumbromid): 3260 (NH), 3060, 3030 (aromatisches CH), 2920 (CH₃), 1595, 1585, 1555, 1515 (NH-Deformation, C=C/C=N), 1125 cm⁻¹ (CF); ¹H-NMR (D₆ DMSO): (ppm) = 2,27 (s; 3H, CH₃ an C₆H₄), 7,06-7,21 (m, 1H, Pyr-H), 7,46-7,85 (m; 6H, 5-H, Pyr-H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H des Toluidinrestes), 8,50-8,73 (m; 1H, Pyr-H), 9,40 (d; 1H, Pyr-H), 10,12 (s*; 1H, NH); + = austauschbar mit Deuteriumoxid und Deuteriotrifluoressigsäure; MS (70 eV/120°): m/e = 331 (25%, M+1), 330 (100%, M⁺), 329 (96%, M-H, m* ber. 328, m* gef. 328), 315 (31%, M-CH₃), 311 (9%, M-F).

Anal. Ber. für C₁₇H₁₃F₃N₄ (330,3): C, 61,81; H, 3,94; N, 16,97. Gef.: C, 61,75; H, 4,03; N, 16,83.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M. für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung

von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

LITERATUR UND NOTEN

- [1] Herrn Prof. Dr. Joachim Knabe, Universität Saarbrücken, mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.
- [2] 19. Mitteilung: A. Kreutzberger und M. Sellheim, *Chem. Ber.*, (im Druck).
- [3] Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 43. Internationalen Kongreß der Fédération Internationale Pharmaceutique, Montreux (Schweiz), September 1983.
- [4] A. Kreutzberger und J. Gillessen, *Arch. Pharm.* (Weinheim), (im Druck).
- [6] A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhlung, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **312**, 486 (1979).
- [7] A. Kreutzberger und H. Schimmelpennig, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **313**, 260 (1980).
- [8] B. A. Koechlin, J. Da Silva, F. Arthur, M. A. Schwartz, L. H. Sternbach, and L. Darconte, *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 435 (1966).
- [9] R. Vanbreuseghem, N. P. Buu-Hoi, Nguyen-Dat-Xuong, and G. Lambelin, *Biochem. Pharmacol.*, **11**, 813 (1962).
- [10] G. Wernhard und H. Ziechten, *Z. Haut. Geschlechtskrankh.*, **42**, 265 (1967).
- [11] Bayer AG (Erf. K. H. Büchel, E. Regel und M. Plempel), Belgian Patent 720,801 (13. Sept. 1968).
- [12] R. P. Elander, J. A. Mabe, R. H. Hamill, M. Gorman, *Appl. Microbiol.*, **16**, 753 (1968).
- [13] A. Kreutzberger und K. Burgwitz, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **313**, 906 (1980).
- [14] A. Kreutzberger und D. Wiedemann, *Ann. Chem.*, 537 (1977).
- [15] W. C. Ward, D. Cramer und J. F. Pryterch, *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **37**, 317 (1948).
- [16] A. Kreutzberger und J. Gillessen, *Arch. Pharm.* (Weinheim), (im Druck).
- [17] H. Williams und I. Fleming, "Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
- [18] W. Brügel, "Einführung in die Ultrarotspektroskopie", 3. Aufl., S. 392, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1962.
- [19] L. J. Bellamy, "Ultrarotspektrum und chemische Konstitution", 2. Aufl., S. 198, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1966.
- [20] A. Kreutzberger und J. Gillessen, *J. Fluorine Chem.*, (im Druck).
- [21] M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, "Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie", S. 254, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979.
- [22] F. W. McLafferty, *Anal. Chem.*, **29**, 1782 (1957).
- [23] D. Schissler und D. Stevenson, *J. Chem. Phys.*, **24**, 926 (1956).
- [24] G. Spiteller in "Massenspektrometrie", S. 446, Verlag Chemie, Weinheim, 1968.
- [25] W. Benz, "Massenspektrometrie organischer Verbindungen", S. 202, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt A: M. 1969.

English Summary.

Condensation of 4-tolylguanidine (**1**) with the β -diketones **2a-f** yields the fluorinated 2-(4-toluidino)pyrimidines **3a-f**. Structures of type **3** exhibit antimycotic activity.