

Eine einfache Synthese für trifluoromethyl-substituierte Pyrimidine

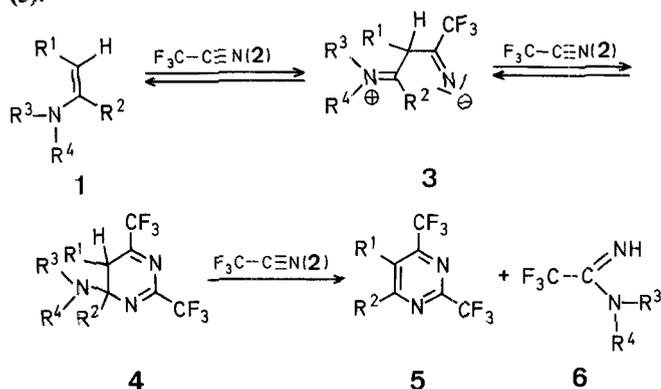
Klaus BURGER*, Fritz HEIN, Ulrike WASSMUTH, Herbert KRIST

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München, Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

Die Synthese fluoro- und trifluoromethyl-substituierter Heterocyclen gewinnt zunehmend an Interesse^{1,2}, da in einer Reihe von Fällen gegenüber den fluor-freien Derivaten erhöhte biologische Aktivität festgestellt werden konnte³⁻⁶. Fluor-substituierte Pyrimidine zeigen z. B. eine wachstumshemmende Wirkung gegenüber Tumoren^{7,8}; Derivate trifluoromethyl-substituierter Pyrimidine besitzen antibakterielle Wirksamkeit⁹.

Nachstehend berichten wir über ein einstufiges Verfahren zur selektiven Einführung von Trifluoromethyl-Gruppen in die Positionen 2 und 4 des Pyrimidin-Ringes.

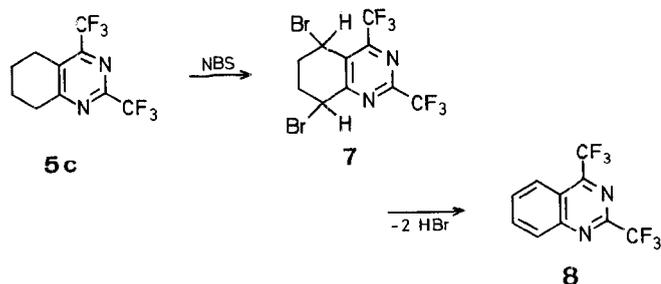
Enamine (1), die in β -Position H-Atome tragen, liefern mit Trifluoroacetonitril (2) im Überschuss (mindestens 3 mol-equiv) bei mehrtägigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 40 °C in sehr guten Ausbeuten 2,4-Bis[trifluoromethyl]-pyrimidine (5).



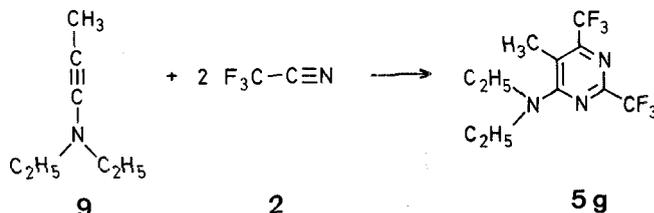
R¹, R², R³, R⁴, siehe Tabelle.

Die Konstitution der Produkte 5 wurde anhand der ¹H-, ¹⁹F- und ¹³C-N.M.R.-Daten sowie des massenspektrometrischen Abbauschemas abgeleitet.

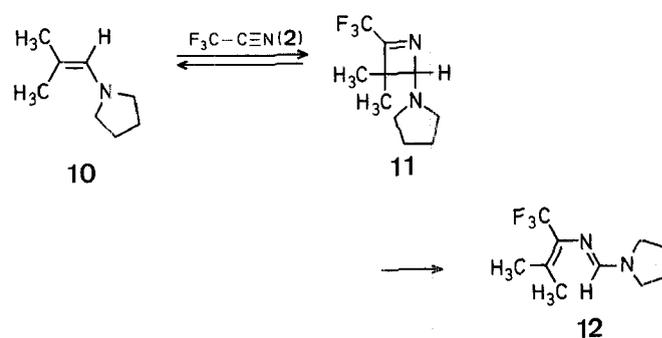
Die nach dem Schema der [2+2+2]-Cycloaddition^{11,12} gebildeten 5,6-Dihydropyrimidine 4 konnten bisher nicht isoliert werden. Sie aromatisieren sich unter den Reaktionsbedingungen durch Amin-Eliminierung¹³; die freigesetzten sekundären Amine reagieren mit einem weiteren Äquivalent Trifluoroacetonitril^{14,15}. Der Einsatz cyclischer Enamine führt zu anellierten Pyrimidinen, die zur Synthese von bi- und polycyclischen trifluoromethyl-substituierten Heteroaromaten eingesetzt werden können. Ausgehend von 5c gelingt die Synthese von 2,4-Bis[trifluoromethyl]-chinazolin (8) in zwei Stufen.



Enolether reagieren mit Trifluoroacetonitril (2) unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen nicht. Dagegen gehen Ynamine (9) mit Trifluoroacetonitril bereits unterhalb von 0 °C eine [2+2+2]-Cycloaddition ein.



Die Umsetzung β,β -disubstituierter Enamine, wie *N*-Isobutenylpyrrolidin (10), führt selbst bei einem großen Überschuss an Trifluoroacetonitril bei 40 °C überwiegend zu einem [1:1]-Addukt, dem aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur eines 2-Aza-1,3-pentadiens (12) zugeschrieben wird.



2,4-Bis[trifluoromethyl]-pyrimidine (5a-f); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Lösung eines Enamins (1; 15 mmol) in wasserfreiem Hexan (20 ml) wird mit einem Überschuss an Trifluoroacetonitril (70–100 mmol) versetzt und 7–14 Tage im Einschlußrohr auf 40 °C erhitzt. Die Abtrennung des gebildeten Trifluoroacetamidins (6) gelingt durch Schütteln des in Ether (100 ml) aufgenommenen Rohprodukts mit eiskalter 0.1 normaler Salzsäure (150 ml). Danach wird die organische Phase mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und eingedampft. Die Reinigung des verbleibenden Rückstands erfolgt durch Destillation bzw. durch Umkristallisation aus wasserfreiem Hexan.

6-Diethylamino-5-methyl-2,4-bis[trifluoromethyl]-pyrimidin (5g):

Eine Lösung von 1-Diethylaminopropyn (9; 1.67 g, 15 mmol) und Trifluoroacetonitril (4.75 g, 50 mmol) in wasserfreiem Hexan (15 ml) wird im Einschlußrohr 14 Tage bei –15 °C aufbewahrt. Danach erwärmt man das Gemisch langsam (im Verlaufe von 1–2 Tagen) auf Raumtemperatur. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Destillation über eine Spaltrohr-Kolonne.

5,8-Dibromo-2,4-bis[trifluoromethyl]-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (7): 2,4-Bis[trifluoromethyl]-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (5c; 3.11 g, 11.5 mmol) und *N*-Bromosuccinimid (4.27 g, 24 mmol) werden in wasserfreiem Tetrachloromethan (50 ml) 1 h unter Rückfluß erhitzt. Der Start der Reaktion erfolgt nach Zusatz einer Spatelspitze Azobisisobutyronitril. Das nach dem Abtrennen des Succinimids erhaltene Filtrat wird eingeeignet und an Kieselgel (Eluens: Tetrachloromethan) chromatographiert; Ausbeute: 2.71 g (55%); F: 92 °C (aus Hexan).

C₁₀H₆Br₂F₆N₂ ber. C 28.06 H 1.41 N 6.55
gef. 27.97 1.43 6.51

I.R. (KBr): $\nu = 1560 \text{ cm}^{-1}$.

¹⁹F-N.M.R. (CHCl₃): $\delta = -7.9$ (s, 2-CE₃); -13.6 ppm (s, 4-CE₃).

2,4-Bis[trifluoromethyl]-chinazolin (8):

Eine Lösung von Verbindung 7 (2.70 g, 6.3 mmol) in wasserfreiem Ether (25 ml) wird bei 0 °C mit einer Lösung von Triethylamin (1.52 g, 15 mmol) in Ether (25 ml) versetzt. Das nach Abtrennen des ausgefallenen Salzes erhaltene Filtrat wird mit verdünnter Salzsäure, Natrium-

Tabelle. 2,4-Bis(trifluoromethyl)-pyrimidine (5a-g)

5 ^a	R ¹	R ²	Aus- beute [%]	F [°C] bzw. Kp [°C]/torr	Summen- formel ^b	I.R. ^c ν [cm ⁻¹]	¹⁹ F-N.M.R. (CHCl ₃ /CF ₃ COOH _{ext}) ^d δ [ppm]
a	C ₆ H ₅	H	72	72-73°	C ₁₂ H ₆ F ₆ N ₂ (298.2)	1585	-7.9 (2-CF ₃); -14.6 (4-CF ₃)
b	-(CH ₂) ₃ -		87	28-29°/0.01	C ₉ H ₆ F ₆ N ₂ (256.2)	1595, 1575	-8.3 (2-CF ₃); -10.3 (4-CF ₃) ^e
c	-(CH ₂) ₄ -		81	48-49°/0.2	C ₁₀ H ₈ F ₆ N ₂ (270.2)	1570	-7.9 (2-CF ₃); -11.3 (4-CF ₃) ^e
d	-(CH ₂) ₆ -		71	53°/0.01	C ₁₂ H ₁₂ F ₆ N ₂ (298.2)	1570	-8.1 (2-CF ₃); -13.6 (4-CF ₃) ^e
e	-(CH ₂) ₁₀ -		78	76°	C ₁₆ H ₂₀ F ₆ N ₂ (354.3)	1570	-8.3 (2-CF ₃); -14.0 (4-CF ₃) ^e
f	-CH ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -		52	52°	C ₁₀ H ₉ F ₆ N ₃ (285.2)	1570, 1535	-8.1 (2-CF ₃); -11.5 (4-CF ₃) ^e
g	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	75	43°/0.01	C ₁₁ H ₁₃ F ₆ N ₃ (301.2)	1580	-7.2 (2-CF ₃); -13.0 (q, J = 2 Hz, 4-CF ₃)

^a Folgende Enamine (1) wurden für die Synthese der Verbindungen (5) eingesetzt: 2-Diethylamino-styrol (1a), 1-Morpholino-cyclopenten (1b), 1-Morpholino-cyclohexen (1c), 1-Pyrrolidino-cycloocten (1d), 1-Pyrrolidino-cyclododecen (1e), 1-Methyl-4-morpholino-5,6-dihydro-2H-pyridin (1f).

^b Die Mikroanalysen zeigen folgende maximale Abweichungen von den berechneten Werten: C, ± 0.31 ; H, ± 0.27 ; N, ± 0.13 . M⁺ der Massenspektren (Gerät MS 9 von AEI, Manchester; 70 eV) stimmt mit den berechneten Mol-Massen (ganzzahlig) überein.

^c I.R.-Aufnahmen mit einem Perkin-Elmer-Gerät 157 G in KBr (5a, e, f) bzw. als Film (5b, c, d, g).

^d Aufgenommen in CHCl₃ mit einem Jeol-Gerät C 60 HL bei 56.45 MHz; vgl. Ref.¹⁰.

^e Signal zeigt eine long-range Kopplung.

hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, im Vakuum eingengt und schließlich durch Säulen-Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Tetrachloromethan) gereinigt; Ausbeute: 1.36 g (81%); F: 46°C (aus Hexan).

C ₁₀ H ₄ F ₆ N ₂ (266.15)	ber.	C 45.13	H 1.51	N 10.53
	gef.	45.17	1.79	10.65

I.R. (KBr): $\nu = 1610, 1575, 1565$ cm⁻¹.

¹⁹F-N.M.R. (CHCl₃): $\delta = -8.6$ (s, 2-CF₃); -14.1 ppm (d, J = 3 Hz, 4-CF₃).

4-Methyl-1-pyrrolidino-3-trifluoromethyl-2-aza-1,3-pentadien (12):

Eine Lösung von N-Isobutenylpyrrolidin (10; 3.13 g, 25 mmol) und Trifluoroacetonitril (7.6 g, 80 mmol) in wasserfreiem Hexan (20 ml) wird in einem Einschlußrohr 14 Tage auf 40°C erhitzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Destillation über eine Spaltrohr-Kolonne; Ausbeute: 4.13 g (75%); Kp: 80°C/0.1 torr.

C ₁₀ H ₁₅ F ₃ N ₂ (220.25)	ber.	C 54.53	H 6.86	N 12.72
	gef.	54.69	6.71	12.64

I.R. (Film): $\nu = 1630$ cm⁻¹.

¹⁹F-N.M.R. (CHCl₃): $\delta = -18.5$ ppm [mc, (H₃C)₂C=C-CF₃].

Dem Bund der Freunde der Technischen Universität München danken wir für Mittel zur Beschaffung von Fluorchemikalien.

Eingang: 20. Mai 1981

* Korrespondenz-Adresse.

¹ Literatur-Zusammenfassung siehe: W. T. Flowers, *Fluorocarbon and Related Chemistry*, Specialist Periodical Reports, Chem. Soc., R. E. Banks, Ed., Vol. 3, 1976, p. 466.

² P. Bouchet, C. Coquelet, J. Elguero, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 171.

³ W. A. Gregory, J. G. Whitney, *U. S.-Patent* 3414615 (1968), Dupont; *C. A.* **70**, 57294 (1969).

⁴ C. Heidelberger, *Carbon-Fluorine Compounds*, A Ciba Foundation Symposium, Elsevier, Amsterdam, 1972, p. 125 ff.

⁵ E. Kühle, E. Klauke, *Angew. Chem.* **89**, 797 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16**, 735 (1977).

⁶ *Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications*, R. E. Banks, Ed., Ellis Horwood Publishers, Chichester, 1979.

⁷ R. Duschinsky, E. Plevin, C. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4559 (1957).

⁸ C. Heidelberger et al., *Cancer Res.* **18**, 305 (1958); *C. A.* **52**, 20661 (1958).

⁹ R. Dohmori et al., *Yakugaku Zasshi* **87**, 419 (1967); *C. A.* **67**, 90760 (1967).

¹⁰ M. G. Barlow, *Fluorocarbons and their Derivatives*, R. E. Banks, Ed., University Series, Mcdonald, Technical & Scientific, London, Second Edition, 1970, p. 231 ff.

¹¹ R. Huisgen, *Z. Chem.* **8**, 290 (1968).

¹² R. Gompper, *Angew. Chem.* **81**, 348 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 312 (1969).

¹³ C. Jutz, *Aromatic and Heteroaromatic Compounds by Electrocyclic Ring-Closure with Elimination*, in: *Topics in Current Chemistry*, Vol. 73, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1978, p. 125 ff.

¹⁴ W. L. Reilly, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6032 (1956).

¹⁵ F. C. Schaefer, *The Chemistry of the Cyano Group*, Z. Rappoport, Ed., Interscience Publishers, London-New York-Sydney-Toronto, 1970, p. 270, und dort zitierte Literatur.