

4-*t*-Butylperoxy-pyrimidine, 2,4-Di-*t*-butylperoxy- und 4,6-Di-*t*-butylperoxy-pyrimidine¹

Heinz KROPF*, Hedayat MIRZAI AMIRABADI

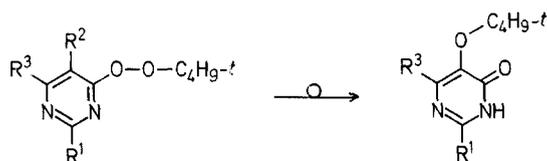
Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Hamburg, Martin-Luther-King-Platz 6, D-2000 Hamburg

In einer früheren Mitteilung² beschrieben wir die Herstellung der (ersten) Alkylperoxy-pyrimidine **1a** und **1b** aus den entsprechenden 4-Chloropyrimidinen mittels *t*-Butyl-hydroperoxid/Bariumoxid in Petrolether. Die Peroxide **1a, b** lagern sich bei Raumtemperatur in einer radikalischen Käfigreaktion in die 5-*t*-Butyloxy-4-oxo-4,5-dihydropyrimidine **2a, b** um.

Wir berichten im folgenden über die Synthese weiterer *t*-Butylperoxy-pyrimidine, wobei uns der Substituenten-Einfluß auf die Reaktivität der Chloropyrimidine und die Stabilität der Peroxi-

0039-7881/81/0532-0397 \$ 03.00

© 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

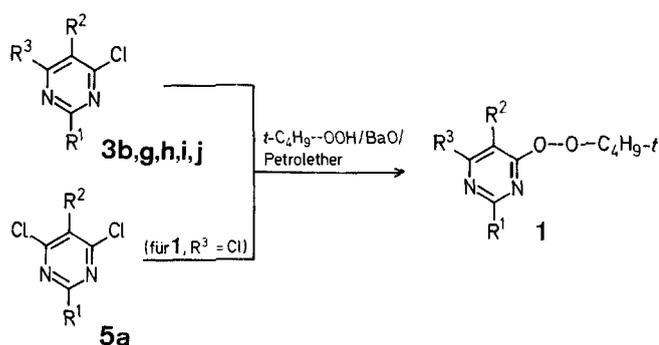


1a R¹ = R² = H; R³ = CH₃
1b R¹ = Cl; R² = H; R³ = CH₃

2a R¹ = H; R³ = CH₃
2b R¹ = Cl; R³ = CH₃

de vor allem in den Fällen R² ≠ H interessiert, in welchen die oben erwähnte Umlagerung nicht stattfinden kann.

Die Umsetzungen wurden in der früher beschriebenen Weise² ausgehend von den Chloropyrimidinen **3**, **4**, **5**³ im allgemeinen in Petrolether bei -10 bis 20 °C durchgeführt. Die Reaktionen wurden dünnschicht-chromatographisch verfolgt, wobei die entstandenen Peroxide mit einem Sprühreagenz auf Peroxide⁴ nachgewiesen wurden.



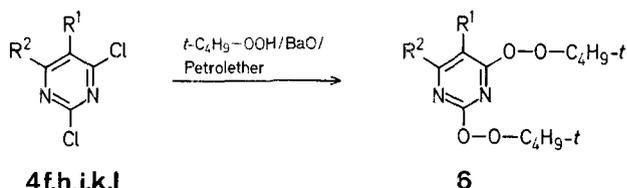
| 3 | R ¹ | R ² | R ³ | 5 | R ¹ | R ² |
|----------|---|-----------------------------------|-------------------|----------|-----------------|------------------|
| a | CH ₃ | H | CH ₃ | a | CH ₃ | H |
| b | -S-CH ₂ -C ₆ H ₅ | H | H | b | H | -NO ₂ |
| c | -OCH ₃ | H | -OCH ₃ | c | CH ₃ | -NO ₂ |
| d | -NH ₂ | H | CH ₃ | | | |
| e | H | C ₆ H ₅ | H | | | |
| f | H | Br | H | | | |
| g | CH ₃ | -COOC ₂ H ₅ | H | | | |
| h | C ₆ H ₅ | -COOC ₂ H ₅ | H | | | |
| i | -SCH ₃ | -COOC ₂ H ₅ | H | | | |
| j | CH ₃ | -CN | H | | | |

Tabelle 1. 4-*t*-Butylperoxy-pyrimidine (**1**)

| t ^a | R ¹ | R ² | R ³ | Reaktionsbedingungen [°C], [h] | Ausbeute [%] | F [°C] | Summenformel ^b | ¹ H-N.M.R. ^c (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm] |
|----------------|--|---|----------------|--------------------------------|--------------|--------|---|--|
| c (3b) | S-CH ₂ -C ₆ H ₅ | H | H | 15-20°, 5 | 72 | Öl | C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅ S (290.3) | 1.40 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 4.31 (s, 2H, CH ₂); 7.29 (m, 5H _{arom}); 8.27, 8.40 (s, je 1H, H _{py}) |
| d (5a) | CH ₃ | H | Cl | 20°, 2 | 72 | ~ -10° | C ₉ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ (216.7) | 1.38 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.50 (s, 3H, CH ₃); 6.78 (s, 1H, H _{py}) |
| e (3g) | CH ₃ | CO ₂ C ₂ H ₅ | H | 10°, 2.5 | 63 | Öl | C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ (254.4) | 1.20 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃); 1.41 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.62 (s, 3H, CH ₃); 4.31 (q, 2H, CH ₂ -CH ₃); 8.90 (s, 1H, H _{py}) |
| f (3h) | C ₆ H ₅ | CO ₂ C ₂ H ₅ | H | 15-20°, 1.5 | 71 | 40.5° | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ (316.35) (gef. 316) | 1.20 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃); 1.46 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 4.38 (q, 2H, CH ₂ -CH ₃); 9.20 (s, 1H, H _{py}) |
| g (3i) | S-CH ₃ | CO ₂ C ₂ H ₅ | H | 0°, 2 | 62 | Öl | C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₄ S (286.4) | 1.10 (t, 3H, CH ₂ -CH ₃); 1.38 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.58 (s, 3H, SCH ₃); 4.14 (q, 2H, CH ₂ -CH ₃); 9.60 (s, 1H, H _{py}) |
| h (3j) | CH ₃ | -CN | H | 10-15°, 10 | 87 | -20° | C ₁₀ H ₁₃ N ₃ O ₂ (207.2) | 1.48 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.75 (s, 3H, CH ₃); 8.80 (s, 1H, H _{py}) |

^a In Klammern Ausgangspyrimidine; Mol-Verhältnis Hydroperoxid : 4-Chloropyrimidin = 1.1 : 1.

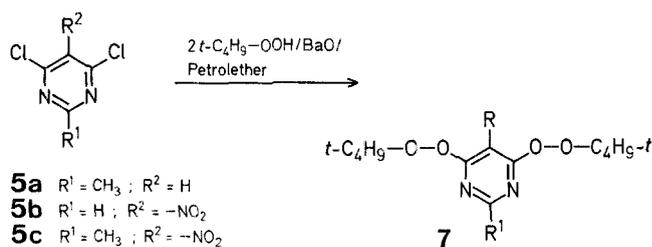
^b Molmassen-Bestimmung durch M.S. (Varian MAT SM 1 B). Die Mikroanalysen der Verbindungen **1e**, **1f** und **1g** stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.30; H, ±0.15; N,



4f, h, j, k, l

6

| 4 | R ¹ | R ² | 4 | R ¹ | R ² |
|----------|--|------------------|----------|------------------|--|
| a | CH ₃ | H | g | J | H |
| b | -CH(C ₆ H ₅) ₂ | H | h | -NO ₂ | CH ₃ |
| c | CH ₃ | -NO ₂ | i | -CN | C ₂ H ₅ |
| d | Cl | CH ₃ | j | -CN | C ₆ H ₅ |
| e | Br | H | k | -CN | 4-H ₃ C-C ₆ H ₄ |
| f | Br | CH ₃ | l | -CN | 4-Cl-C ₆ H ₄ |



5a R¹ = CH₃; R² = H
5b R¹ = H; R² = -NO₂
5c R¹ = CH₃; R² = -NO₂

7

Die isolierten Peroxide der Typen **1**, **6** und **7** sind in den Tabellen 1, 2 und 3 zusammengestellt; ihre I.R.- und ¹H-N.M.R.-Spektren stimmen mit den angegebenen Strukturen überein. Die Produkte **6a**, **6b** und **7c** ließen sich nur durch das ¹H-N.M.R.-Spektrum charakterisieren, da sie sehr leicht zersetzlich sind; Verbindung **6b** neigt sogar zur Selbstentzündung. Die Reaktionsprodukte der Verbindungen **3a**, **3e**, **4d**, **4e**, **4i** konnten nur dünnschicht-chromatographisch nachgewiesen werden; Hauptprodukte waren, insbesondere bei längerer Reaktionsdauer, anstelle von **1a** das Umlagerungsprodukt **8** und anstelle der anderen Peroxide die Pyrimidone **9** (neben Di-*t*-butyl-peroxid). Entsprechende Pyrimidone wurden auch bei der Zersetzung der Peroxide **1**, **6** und **7** erhalten.

Die Chloropyrimidine **3f** und **4a**, **b**, **c** reagierten nur sehr träge, ohne daß eine Abtrennung der Ausgangsverbindungen sowie von Folgeprodukten von den dünnschicht-chromatographisch

±0.38. Bei den anderen Verbindungen zeigten sich einzelne größere Abweichungen; **1c**: N, -0.69; **1d**: H, +0.48, Cl, +0.82; **1h**: H, +0.68.

^c Aufgenommen mit den Geräten Varian T60 und Varian EM-360 (60 MHz).

Tabelle 2. 2,4-Di-*t*-butylperoxy-pyrimidine (6)

| 6 ^a | R ¹ | R ² | Reaktions- bedingungen [°C], [h] | Aus- beute [%] | F [°C] | Summen- formel ^b | ¹ H-N.M.R. ^c (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm] |
|---------------------|-----------------|--|--|----------------------|--------------------|--|--|
| a (4f) | Br | CH ₃ | -10°, 2 | 62 | | C ₁₃ H ₂₁ BrN ₂ O ₄ | 1.22; 1.35 [s, je 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.55 (s, 3H, CH ₃) |
| b (4h) ^d | NO ₂ | CH ₃ | -15°, 4 | 62 | | C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₆ | 1.11; 1.13 [s, je 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.53 (s, 3H, CH ₃) |
| c (4j) | ---CN | C ₆ H ₅ | 20°, 1.5 | 72 | 89-91 ^e | C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄ (357.6) | 1.45; 1.50 [s, je 9H, C(CH ₃) ₃]; 7.62; 8.11 (m, 3 bzw. 2H, C ₆ H ₅) |
| d (4k) | ---CN | 4-CH ₃ -C ₆ H ₄ | 20°, 2.5 | 73 | 93-94 ^e | C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ (371.4) | 1.42; 1.43 [s, je 9H, C(CH ₃) ₃]; 2.43 (s, 3H, CH ₃); 7.25; 7.95 (AA', BB'-System ^e , je 2H, C ₆ H ₄ -CH ₃ , J=8 Hz) |
| e (4l) | ---CN | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 20°, 1 | 74 | 86.5 ^e | C ₁₉ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ (391.9) | 1.45; 1.50 [s, 9H, C(CH ₃) ₃]; 7.57; 8.13 (AA', BB'-System ^e , je 2H, C ₆ H ₄ Cl, J=8 Hz) |

^a In Klammern Ausgangspyrimidine; Mol-Verhältnis Hydroperoxid : 2,4-Dichloropyrimidin 2.2 : 1.

^b Molmassen-Bestimmung durch M.S. (Varian MAT SM 1B). Die C, H-Analysen der Verbindungen 4c, 4d und 4e stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.33; H, ±0.38; die N- und

Cl-Analysen zeigten größere Abweichungen.

^c Aufgenommen mit den Geräten Varian T 60 und Varian EM-360 (60 MHz).

^d Reaktion durchgeführt in Tetrachloromethan.

^e Ausgewertet als AB-System.

Tabelle 3. 4,6-Di-*t*-butylperoxy-pyrimidine (7)

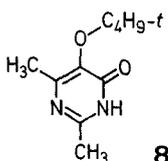
| 7 ^a | R ¹ | R ² | Reaktions- bedingungen [°C], [h] | Aus- beute [%] | F [°C] | Summen- formel ^b | ¹ H-N.M.R. ^c (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm] |
|----------------|-----------------|-----------------|--|----------------------|------------|--|---|
| a (5a) | CH ₃ | H | 20°, 2.5 | 74 | 46-48° | C ₁₃ H ₂₂ N ₂ O ₄ (270.3) | 1.38 [s, 18H, C(CH ₃) ₃]; 2.42 (s, 3H, CH ₃); 6.38 (s, 1H, H _β) |
| b (5b) | H | NO ₂ | 0°, 2.5 | 55 | 68-69° | C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O ₆ (301.3) | 1.38 [s, 18H, C(CH ₃) ₃]; 8.42 (s, 1H, H _β) |
| c (5c) | CH ₃ | NO ₂ | -10°, 2 | 42 | kristallin | C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O ₆ (315.3) | 1.20 [s, 18H, C(CH ₃) ₃]; 2.12 (s, 3H, CH ₃) |

^a In Klammern Ausgangspyrimidin; Mol-Verhältnis Hydroperoxid : 4,6-Dichloropyrimidin 2.2 : 1.

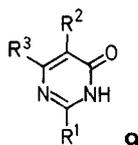
^b 7a ber. C 57.75 H 8.02 N 10.36
gef. 57.19 8.22 9.93

7b ber. C 47.83 H 6.33 N 13.93
gef. 48.05 6.55 12.92

^c Aufgenommen mit den Geräten Varian T 60 und Varian EM-360 (60 MHz).



8



9

nachgewiesenen Peroxiden möglich war. Die Verbindungen 3c und 3d reagierten nicht.

Obwohl definitive und quantitative Aussagen erst aufgrund kinetischer Analysen möglich sind, lassen sich die folgenden Regeln erkennen:

- Elektronen-Donor-Gruppen, vor allem in 2- und 5-Stellung vermindern die Reaktivität der Chloropyrimidine stark, so daß keine Reaktion stattfindet bzw. die Zersetzung der intermediären Peroxide rascher abläuft.
- Elektronen-Acceptor-Gruppen, vor allem in 5-Position, erhöhen die Reaktivität der Chloropyrimidine.
- 5-Unsubstituierte 4-*t*-Butylperoxy-pyrimidine erscheinen stabiler als die 5-substituierten Verbindungen.

t-Butylperoxy-pyrimidine (1, 6, 7); allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu einer gerührten Suspension von Bariumoxid (3.1 g, 20 mmol; bzw. 6.2 g, 40 mmol) in absolutem Petrolether (Kp: 30-50°C; 50 ml) gibt man unter Eiskühlung *t*-Butylhydroperoxid (0.9 mg, 0.01 mmol; bzw. 1.8 mg, 0.02 mmol) und läßt dann bei der angegebenen Temperatur eine Lösung von Chloropyrimidin⁵ (3, 4, 5; 10 mmol) und *t*-Butylhydroperoxid (0.902 g, 10 mmol; bzw. 1.803 g, 20 mmol) in absolutem Petrolether (100

ml) zutropfen. Die Reaktion wird dünnschicht-chromatographisch verfolgt. Wenn kein Chloropyrimidin mehr nachzuweisen ist, kühlt man das Gemisch auf -10°C, filtriert (gegebenenfalls ein zweites Mal durch eine geringe Menge Kieselgel) und zieht das Solvens bei -10°C und dann bei -5°C ab. Das zurückbleibende Produkt wird dünnschicht-chromatographisch oder durch Kristallisation gereinigt.

Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie, für die Unterstützung der Arbeit.

Eingang: 6. Oktober 1980

* Korrespondenz-Adresse.

¹ XXI. Mitteilung über Organische Peroxide. XX. Mitteilung: H. Kropf, H. von Wallis, *Synthesis* **1981**, 237.

² H. Kropf, M. Ball, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 2332.

³ Zur Herstellung, auch bislang nicht beschriebener Chloropyrimidine und deren Zwischenprodukte vgl. H. Mirzai Amirabadi, *Dissertation*, Universität Hamburg, 1980.

W. H. Davies, H. A. Piggott, *J. Chem. Soc.* **1945**, 347.

O. Gerngross, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **38**, 3394 (1905).

C. W. Whitehead, C. A. Whitesitt, A. R. Thompson, *J. Org. Chem.* **39**, 587 (1974).

P. C. Mitter, J. C. Bardhan, *J. Chem. Soc.* **123**, 2179 (1923).

A. R. Todd, F. Bergel, *J. Chem. Soc.* **1937**, 364.

H. C. Koppel, R. H. Springer, R. H. Robins, C. C. Cheng, *J. Org. Chem.* **27**, 181 (1962).

E. Peters, H. J. Minnemeyer, W. Spears, H. Tieckelmann, *J. Org. Chem.* **25**, 2137 (1960).

A. Albert, D. J. Brown, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3852.

- D. H. Kim, A. A. Santilli, *Chem. Ind. (London)* **1969**, 458.
R. Behrend, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **240**, 1 (1887).
S. Gabriel, J. Colman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 1234 (1901).
N. Whittaker, *J. Chem. Soc.* **1953**, 1646.
J. Chesterfield, J. F. W. McOmie, E. R. Sayer, *J. Chem. Soc.* **1955**
3478.
S. Kambe, K. Saito, H. Kishi, *Synthesis* **1979**, 287.
⁴ W. Huber, E. Fröhlke, *Chromatographia* **5**, 256 (1972).