

Substituierte 5-Hydroxypyrimidine und ihre O,O-Diethylphosphorsäure-, O,O-Diethylthiophosphorsäure- und N,N-Dimethylcarbamidsäureester

Rainer Pucher und Herfried Griengl*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 26. August 1987. Angenommen 30. September 1987)

*Substituted 5-Hydroxypyrimidines and Their O,O-Diethylphosphoric Acid-,
O,O-Diethylphosphorothioic Acid- and N,N-Dimethylcarbamic Acid Esters*

4-Alkyl (or aryl)-6-chloro-5-hydroxy-2-methylpyrimidines **5a–5e**, 4-alkyl (or aryl)-5-hydroxy-2-methyl-1*H*-pyrimidin-6-ones **5g–5k** and 6-alkyl (or aryl)-5-hydroxy-1*H*,3*H*-pyrimidin-2,4-diones **5l–5n** were prepared and converted into O,O-diethylphosphoric acid esters **7a–7e**, O,O-diethylphosphorothioic acid esters **7f–7i** and N,N-dimethylcarbamic acid esters **8**.

(*Keywords:* Pyrimidines, 4-chloro-5-hydroxy-, O,O-diethylphosphoric acid esters, O,O-diethylphosphorothioic acid esters; Carbamates, N,N-dimethyl-O-pyrimidin-5-yl-)

Einleitung

Die Wirkung vieler Herbizide beruht auf einer selektiven Hemmung der Photosynthese [1]. Die diesbezüglichen Strukturvoraussetzungen sind weitgehend bekannt [2]. Für Herbizide vom Phenoltyp ist mindestens ein raumfüllender Orthosubstituent notwendig, wobei die Acidität der phenolischen Hydroxylgruppe groß sein soll, was durch elektronenziehende Kernsubstituenten erreichbar ist [3]. Ein Nachteil dieser Herbizide ist die relativ große Warmblüter- und Phytotoxizität [4] und die nur langsame biologische Abbaubarkeit von Halogenphenolen [5]. In der vorliegenden Arbeit wird daher untersucht, inwiefern als neues Strukturelement anstelle des Phenylrings ein heterocyclischer Ring als Grundbaustein potentieller Herbizide dieses Typs dienen kann, wobei die übrigen Strukturvoraussetzungen für Photosynthesehemmer vom Phenoltyp bewahrt bleiben sollten. Pyrimidinderivate schienen dafür besonders geeignet zu sein, da hier neben der leichteren biologischen Abbaubarkeit [6] die

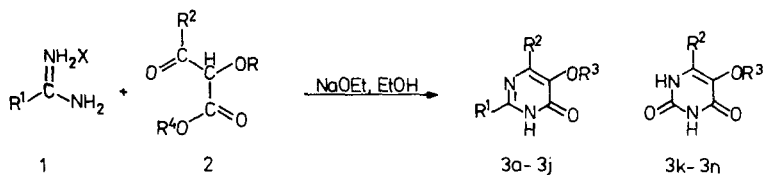
Acidität von Hydroxylgruppen an C-5 größer als von solchen am Phenylring ist [7].

Da die Überführung von Hydroxypyrimidinen in die Phosphorsäure-, Thiophosphorsäure- oder Carbamidsäureester eine Verlagerung des Wirkungsspektrums zu insektizider Aktivität bringt, wurden die neu dargestellten 5-Hydroxypyrimidine auch in diese Derivate umgewandelt.

Ergebnisse und Diskussion

Synthesen

Von den möglichen Synthesewegen zu 5-Hydroxypyrimidinen [8] bietet der Ringaufbau durch Kondensation von α -Alkoxy- β -dicarbonylverbindungen mit Amidinen, Guanidinen oder Harnstoffen die größte Variationsbreite. Die α -Alkoxy- β -ketoester **2** sind neuerdings über Acylierung der Lithiumenolate der Ketoester gut zugänglich [9]. Auf diese Weise werden zuerst 5-Alkoxypyrimidine erhalten, deren Etherbindung anschließend gespalten wird.



1	R ¹	X
a	Me	Cl
b	Me-S	HSO ₄
c	NH ₂	HCO ₃

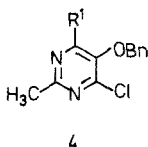
3	R ¹	R ²	R ³
a	Me	Ph	Me
b	Me	c-C ₆ H ₁₁	Me
c	Me	<i>tert</i> -Bu	Me
d	Me	Ph	CH ₂ -Ph
e	Me	c-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph
f	Me	4-Cl-Ph	CH ₂ -Ph
g	Me	<i>tert</i> -Bu	CH ₂ -Ph
h	Me	<i>i</i> -Pr	CH ₂ -Ph
i	NH ₂	<i>tert</i> -Bu	Me
j	Me-S	Ph	Me
k	-	Ph	CH ₂ -Ph
l	-	4-Cl-Ph	CH ₂ -Ph
m	-	c-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph
n	-	Ph	Me

2	R ²	R ³	R ⁴
a	<i>tert</i> -Bu	Me	Me
b	Ph	Me	Me
c	c-C ₆ H ₁₁	Me	Me
d	Ph	CH ₂ -Ph	Et
e	c-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph	Et
f	4-Cl-Ph	CH ₂ -Ph	Et
g	<i>i</i> -Pr	CH ₂ -Ph	Et
h	<i>tert</i> -Bu	CH ₂ -Ph	Et

Die Synthese der Pyrimidine **3a—3h** erfolgte durch Kondensation der entsprechenden Dicarboxylverbindungen **2a—2h** mit Acetamidiniumchlorid **1a**, die von **3i** durch Reaktion mit Guanidiniumcarbonat **1c** [10]. Die Pyrimidine **3j—3n** wurden durch Umsetzung mit S-Methylisothioharnstoff **1b** erhalten (vgl. [11]), wobei die primär gebildeten 2-Methylthioverbindungen in der Regel unter den angewandten Versuchsbedingungen gleich der Hydrolyse unterlagen. Die direkte Reaktion mit Harnstoff gab keine Umsetzung.

Bei allen dargestellten Verbindungen wurde die Lage allfälliger Gleichgewichte von Tautomeren nicht untersucht, sondern die Struktur unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Untersuchungen an verwandten Substraten [8] formuliert. Die Chlorpyrimidine **4** waren ohne Schwierigkeiten auf üblichem Wege mit POCl_3 zugänglich. Hingegen gelang es weder mit POCl_3 , auch in Verdünnung mit z. B. 1,2-Dichlorethan [12] oder in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin, noch mit Triphenylphosphin/ CCl_4 [13] oder mit SOCl_2 , die Pyrimidine **3k—3m** bzw. **5g** in die 4-Chlorverbindungen überzuführen, da entweder keine Reaktion oder Zersetzung eintrat.

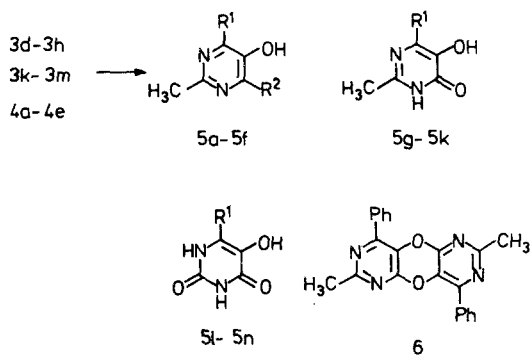
3d-3h



4	R^1
a	Ph
b	$\text{c-C}_6\text{H}_{11}$
c	4-Cl-Ph
d	<i>i</i> -Pr
e	<i>tert</i> -Bu

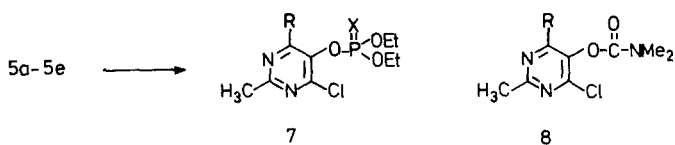
$\text{Bn} = \text{CH}_2\text{-Ph}$

Die Spaltung der Methyletherbindung in **3a—3c** gelang in geringer Ausbeute mit Trimethylchlorsilan/NaI [14, 15], nicht jedoch mit HBr/Eisessig [16, 17], wo keine Umsetzung stattfand. Die Hydrogenolyse des Benzylethers in **3d—3h** und **3k—3m** verlief ohne Schwierigkeiten, während bei **4a** mit Ethanol als Lösungsmittel auch das Halogen hydrogenolytisch abgespalten wird. Neben **5f** entstand dabei in geringen Mengen auch 2,7-Dimethyl-4,9-diphenyl-1,4-dioxino-[2,3-*d*: 5,6-*d'*]-dipyrimidin **6**. Diese Selbstkondensation erfolgte vermutlich über nucleophilen Angriff der Hydroxygruppe am C-4 eines zweiten Moleküls. Da polare Lösungsmittel diese Reaktion begünstigen sollten, wurden die Hydrierungen der Pyrimidine **4a—4e** in unpolaren Essigsäureethylester durchgeführt. Unter diesen Bedingungen wurde auch keine Hydrogenolyse des Halogens beobachtet.



5	R ¹	R ²
a	Ph	Cl
b	c-C ₆ H ₁₁	Cl
c	4-Cl-Ph	Cl
d	i-Pr	Cl
e	tert-Bu	Cl
f	Ph	H
g	Ph	-
h	c-C ₆ H ₁₁	-
i	4-Cl-Ph	-
j	i-Pr	-
k	tert-Bu	-
l	Ph	-
m	4-Cl-Ph	-
n	c-C ₆ H ₁₁	-

Die Phosphorsäure- und Thiophosphorsäureester **7** waren durch Umsatz der 5-Hydroxypyrimidine **5a—5e** mit Phosphorsäurediethylesterchlorid bzw. Thiophosphorsäurediethylesterchlorid zugänglich (vgl. [18]), die Carbamidsäureester durch Umsetzung mit N,N'-Dimethylcarbamidsäurechlorid (vgl. [19]).



7	R	X
a	Ph	O
b	c-C ₆ H ₁₁	O
c	4-Cl-Ph	O
d	i-Pr	O
e	tert-Bu	O
f	Ph	S
g	c-C ₆ H ₁₁	S
h	4-Cl-Ph	S
i	i-Pr	S

8	R
a	Ph
b	c-C ₆ H ₁₁
c	4-Cl-Ph
d	i-Pr

Biologische Untersuchungen

Die Prüfung auf herbizide Aktivität brachte für die Pyrimidinderivate **5**, **7** und **8** mit Ausnahme von **5a**, **7a** und **7b** nur negative Ergebnisse. Letztere zeigten Wirkansätze im Nachauflaufverfahren an Dikotylen. In Photosynthesehemmern vom Phenoltyp kann daher, soweit es sich aus den vorliegenden Untersuchungen ableiten läßt, der Phenylring nicht ohne Wirkungsverlust durch einen Pyrimidinring ersetzt werden. Im Fungizidtest gaben jedoch **5b**, **c** und **7b**, **c**, **h**, **e** Wirkansätze bis gute Wirkung an den Pilzen *Erysiphe graminis* F. Sp. *Hordei*, *Erysiphe graminis* F. Sp. *Tritici*, *Fusarium bulbigenum*, *Puccinia coronata* F. Sp. *Avenae*, *Puccinia graminis* F. Sp. *Tritici* und *Septoria notorum*.

Dank

Die vorliegende Arbeit wurde vom Jubiläumsfonds der Oesterreichischen Nationalbank gefördert (Proj.-Nr. 2250). Der Chemie Linz AG danken wir für die Durchführung der biologischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nicht korrigiert, Schmelzpunktbestimmungsapparat nach *Tottoli*. IR-Spektren: Beckman IR-33, es bedeuten: s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben. ^1H -NMR-Spektren: Hitachi Perkin-Elmer R-24B, Bruker WH90, Bruker WH300. Angabe der chemischen Verschiebung in δ -Werten (ppm) bezüglich Tetramethylsilan als internem Standard; Kopplungskonstanten J in Hz; Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), qa (Quadruplett), qi (Quintett), se (Septett), m (Multiplett). Massenspektren: Finnigan MAT 212 Massenspektrometer (70 keV), Angabe von m/e -Einheiten. Für die Säulenchromatographie wurden Mitteldrucksäulen mit Kieselgel Merck 60 (230–400 mesh) als Trägermaterial verwendet. Die C,H,N-Analysen stimmten auf $\pm 0.3\%$ mit den berechneten Werten überein.

Allgemeine Darstellungsvorschrift für die 5-Alkoxyypyrimidine **3a–3h**

0.1 mol α -Alkoxy- β -ketoester [9] **2** und 11.34 g (0.12 mol) Acetamidiniumchlorid werden in 200 ml wasserfreiem Ethanol auf Rückfluß erhitzt, mit 120 ml 1 N NaOEt-Lösung versetzt und 5 h auf Rückflußtemperatur gehalten. Man entfernt die Lösungsmittel am Rotavapor, nimmt den braunen sirupösen Rückstand in 1 N Natronlauge auf, wäscht mit Benzin (Kp.: 60–80 °C). Die wäßrige Phase wird mit Eisessig auf pH 5 gestellt und dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über Na_2SO_4 und nimmt am Rotavapor zur Trockene. Der kristalline Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

5-Methoxy-2-methyl-4-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (**3a**)

Ausbeute: 11.68 g (54%), Schmp.: 188–190 °C, ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 60 MHz): 2.1 (s, 3 H, CH_3), 3.6 (s, 3 H, O— CH_3), 7.2–7.7 (m, 5 H, Aromat), 12.3 (s, 1 H, NH).

4-Cyclohexyl-5-methoxy-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (3b)

Ausbeute: 9.78 g (44%), Schmp.: 150—152 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1.1—2.0 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.4 (s, 3 H, CH_3), 2.9 (m, 1 H, Cyclohexyl), 12.6 (s, 1 H, NH).

5-Methoxy-2-methyl-4-tert-butyl-1H-pyrimidin-6-on (3c)

Ausbeute: 3.92 g (20%), Schmp.: 102—104 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1.3 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.4 (s, 3 H, CH_3), 3.8 (s, 3 H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 9.1 (s, 1 H, NH).

5-Benzyloxy-2-methyl-4-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (3d)

Ausbeute: 13.74 g (47%), Schmp.: 173—174 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 2.2 (s, 3 H, CH_3), 5.1 (s, 2 H, CH_2 -Aromat), 7.3—7.9 (m, 5 H, Aromat), 7.3 (s, 5 H, CH_2 -Aromat), 12.6 (s, 1 H, NH).

5-Benzyloxy-4-cyclohexyl-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (3e)

Ausbeute: 17.30 g (58%), Schmp.: 177—178 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 1.1—1.9 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.9 (m, 1 H, Cyclohexyl), 2.4 (s, 3 H, CH_3), 5.1 (s, 2 H, CH_2 -Aromat), 7.3 (s, 5 H, CH_2 -Aromat), 13.3 (s, 1 H, NH).

5-Benzyloxy-4-(4-chlorphenyl)-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (3f)

Ausbeute: 16.01 g (49%), Schmp.: 174—175 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 2.5 (s, 3 H, CH_3), 5.1 (s, 2 H, CH_2 -Aromat), 7.2 und 7.9 (d, $J = 8$ Hz, 4 H, Aromat), 7.2 (s, 5 H, CH_2 -Aromat), 13.3 (s, 1 H, NH).

5-Benzyloxy-2-methyl-4-tert-butyl-1H-pyrimidin-6-on (3g)

124 g (1.32 mol) Acetamidiniumchlorid und 70 g (1.29 mol) NaOMe werden in 250 ml wasserfreiem Ethanol 20 min gerührt, zu einer Lösung von 80 g (0.288 mol) **2h** in 500 ml wasserfreiem Ethanol filtriert und 5 h auf Rückfluß gehalten. Dann zieht man die Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt in 200 ml H_2O auf, stellt mit Eisessig auf $\text{pH } 5$ und extrahiert zweimal mit je 300 ml CH_2Cl_2 , trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und engt im Vakuum zur Trockene ein. Zur Reinigung wird säulenchromatographisch getrennt (Eluens: Toluol/Essigester = 4/1).

Ausbeute: 17.56 g (24%), Schmp.: 120—122 °C (aus 2-Propanol), $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 60 MHz): 1.2 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.2 (s, 3 H, CH_3), 5.1 (s, 2 H, CH_2 -Aromat), 7.3 (s, 5 H, CH_2 -Aromat), 12.5 (s, 1 H, NH).

5-Benzyloxy-4-isopropyl-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (3h)

Ausbeute: 13.43 g (52%), Schmp.: 140—142 °C, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 60 MHz): 1.1 [d, $J = 7$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.4 (s, 3 H, CH_3), 3.2 [se, $J = 7$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 5.1 (s, 2 H, CH_2 -Aromat), 7.3 (s, 5 H, CH_2 -Aromat), 14.2 (s, 1 H, NH).

2-Amino-5-methoxy-4-tert-butyl-1H-pyrimidin-6-on (3i)

2 g (0.0106 mol) **2a** und 1.08 g (0.006 mol) Guanidiniumcarbonat werden in 15 ml wasserfreiem Ethanol 16 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert den Niederschlag ab und kristallisiert aus Ethanol um.

Ausbeute: 0.96 g (46%), Schmp.: 236—238 °C, $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 60 MHz): 1.0 [s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 3.4 (s, 3 H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 6.0 (s, 2 H, NH_2), 10.6 (s, 1 H, NH).

5-Methoxy-2-methylthio-4-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (3j)

Wurde als Nebenprodukt aus der Darstellung von **3n** isoliert.

Ausbeute: 0.3 g (12%), Schmp.: 187–189 °C, ¹H-NMR (*DMSO-d*₆, 60 MHz): 2.2 (s, 3 H, S—CH₃), 3.4 (s, 3 H, O—CH₃), 7.2–7.7 (m, 5 H, Aromat), 12.6 (s, 1 H, NH), MS: *m/e* = 218 (*M*⁺), 176 (*M*⁺—MeOH), 105 (100%).

Allgemeine Darstellungsvorschrift für die 5-Alkoxyypyrimidine 3k–3m

0.1 mol α-Alkoxy-β-ketoester [9] **2** wird in 400 ml *EtOH*/H₂O 1/1 vorgelegt, mit einem 1.2fachen Überschuß Na₂CO₃ und S-Methylisothiuroniumsulfat versetzt und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Man stellt mit Eisessig vorsichtig auf pH 4, der Niederschlag wird abgesaugt, die wäßrige Phase wird zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotavapor entfernt.

5-Benzyloxy-6-phenyl-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (3k)

Ausbeute: 20.31 g (69%), Schmp.: 165–166 °C, ¹H-NMR (*DMSO-d*₆, 60 MHz): 4.9 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.1 (s, 5 H, CH₂-Aromat), 7.2 und 7.7 (m, 7 H, Aromat und NH).

5-Benzyloxy-6-(4-chlorphenyl)-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (3l)

Ausbeute: 20.38 g (62%), Schmp.: 199–202 °C, ¹H-NMR (*DMSO-d*₆, 60 MHz): 4.9 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.1 (s, 5 H, CH₂-Aromat), 7.3 und 7.7 (d, *J* = 9 Hz, 4 H, Aromat), 7.8 (s, 2 H, NH).

5-Benzyloxy-6-cyclohexyl-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (3m)

Ausbeute: 19.22 g (64%), Schmp.: 167–169 °C, ¹H-NMR (*DMSO-d*₆, 60 MHz): 1.1–1.7 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.6 (m, 1 H, Cyclohexyl), 5.0 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.4 (s, 5 H, CH₂-Aromat), 7.7 (s, 2 H, NH).

5-Methoxy-6-phenyl-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (3n)

2 g (9.6 mmol) **2b**, 1.39 g (5 mmol) S-Methylisothiuroniumsulfat und 0.53 g Na₂CO₃ werden in 20 ml H₂O gelöst und 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann extrahiert man dreimal mit je 10 ml CH₂Cl₂, nimmt am Rotavapor zur Trockene und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Eluens: CHCl₃/MeOH 11/1).

Ausbeute: 0.85 g (41%), Schmp.: 196–197 °C (aus *EtOH*), ¹H-NMR (*DMSO-d*₆, 60 MHz): 3.5 (s, 3 H, O—CH₃), 7.2–7.6 (m, 5 H, Aromat), 7.8 (s, 2 H, NH).

IR (KBr): 3 260 (s), 3 180 (s), 1 830 (w), 1 610 (s), 1 530 (s), 1 370 (s), 1 250 (s), 1 200 (s), 1 150 (m), 1 070 (w), 1 020 (m), 960 (m), 890 (m).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Chlorpyrimidine 4

0.06 mol der Pyrimidine **3d–3h** werden in 100 ml POCl₃ 60 min unter Rückfluß erhitzt und dann überschüssiges POCl₃ am Rotavapor abgezogen. Den Rückstand nimmt man in 100 ml Ether auf, versetzt mit 100 ml Wasser, neutralisiert mit NaHCO₃, extrahiert die wäßrige Phase mit Ether, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄, nimmt zur Trockene und kristallisiert aus *EtOH* um.

5-Benzyl-4-chlor-2-methyl-6-phenylpyrimidin (4a)

Ausbeute: 16.59 g (89%), Schmp.: 90—92 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 2.6 (s, 3 H, CH₃), 4.6 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.1 (s, 5 H, CH₂-Aromat), 7.3 und 7.9 (m, 5 H, Aromat).

5-Benzyl-4-chlor-6-cyclohexyl-2-methylpyrimidin (4b)

Ausbeute: 16.73 g (88%), Schmp.: 88—89 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 0.9—1.9 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.5 (s, 3 H, CH₃), 2.9 (m, 1 H, Cyclohexyl), 4.9 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.2 (s, 5 H, CH₂-Aromat).

5-Benzyl-4-chlor-6-(4-chlorphenyl)-2-methylpyrimidin (4c)

Ausbeute: 18.85 g (91%), Schmp.: 107—109 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 2.7 (s, 3 H, CH₃), 4.7 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.2 (s, 5 H, CH₂-Aromat), 7.3 und 7.9 (d, *J* = 8 Hz, 4 H, Aromat).

5-Benzyl-4-chlor-6-isopropyl-2-methylpyrimidin (4d)

Ausbeute: 13.62 g (82%), farbloses Öl, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.16 [d, *J* = 7 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 2.65 (s, 3 H, CH₃), 3.36 (se, *J* = 7 Hz, 1 H, CH), 4.90 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.41 (m, 5 H, CH₂-Aromat).

5-Benzyl-4-chlor-2-methyl-6-tert-butylpyrimidin (4e)

Ausbeute: 14.83 g (85%), schwachgelbes Öl, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 1.3 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.6 (s, 3 H, CH₃), 5.1 (s, 2 H, CH₂-Aromat), 7.4 (s, 5 H, CH₂-Aromat).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 4-Chlor-5-hydroxypyrimidine 5a—5e

0.05 mol der entsprechenden 5-Benzyl-oxypyrimidine werden in 100 ml Essigester gelöst bzw. suspendiert und 60 min mit 5% Pd auf Aktivkohle unter Normaldruck hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt im Vakuum bei Raumtemperatur ein und trennt das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Eluens: Toluol/Essigester 9/1).

4-Chlor-5-hydroxy-2-methyl-6-phenylpyrimidin (5a)

Ausbeute: 6.07 g (55%), Schmp.: 119—120 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 2.6 (s, 3 H, CH₃), 6.3 (s, 1 H, OH), 7.4 und 8.0 (m, 5 H, Aromat), MS: *m/e* = 220, 222 (*M*⁺), 219, 221 (*M*⁺-H).

4-Chlor-6-cyclohexyl-5-hydroxy-2-methylpyrimidin (5b)

Ausbeute: 7.25 g (64%), Schmp.: 113—114 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1.1—2.0 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.6 (s, 3 H, CH₃), 3.0 (m, 1 H, Cyclohexyl), 6.5 (s, 1 H, OH).

4-Chlor-6-(4-chlorphenyl)-5-hydroxy-2-methylpyrimidin (5c)

Ausbeute: 9.69 g (76%), Schmp.: 150—152 °C, ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-*d*₆ 6/1, 60 MHz): 2.6 (s, 3 H, CH₃), 7.4 und 8.1 (d, *J* = 8 Hz, 4 H, Aromat), 9.5 (s, 1 H, OH).

4-Chlor-5-hydroxy-6-isopropyl-2-methylpyrimidin (5d)

Ausbeute: 7.37 g (79%), Schmp.: 99—102 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.27 [d, *J* = 7 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 2.61 (s, 3 H, CH₃), 3.41 (se, *J* = 7 Hz, 1 H, CH), 5.58 (s, 1 H, OH).

4-Chlor-5-hydroxy-2-methyl-6-tert-butylpyrimidin (5e)

Ausbeute: 5.82 g (58%), Schmp.: 100—102 °C, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 1.3 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.4 (s, 3 H, CH₃), 10.0 (s, 1 H, OH).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Darstellung der 5-Hydroxypyrimidine 5f—5n

0.03 mol des entsprechenden 5-Benzyloxypyrimidins werden in 80 ml *EtOH* gelöst bzw. suspendiert und 1—16 h mit 10% Pd auf Aktivkohle unter 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Man filtriert heiß vom Katalysator ab, engt im Vakuum zur Trockene ein und kristallisiert, sofern nicht anders angegeben, aus 2-Propanol um.

5-Hydroxy-2-methyl-6-phenylpyrimidin (5f)

Ausbeute: 1.62 g (29%), Schmp.: 170—171 °C, ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-*d*₆ 1/1, 60 MHz): 2.3 (s, 3 H, CH₃), 7.2—8.0 (s, 5 H, Aromat), 8.1 (s, 1 H, H-4), 9.6 (s, 1 H, OH).

5-Hydroxy-2-methyl-4-phenyl-1H-pyrimidin-6-on (5g)

Ausbeute: 5.34 g (88%), Schmp.: 246—248 °C, ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-*d*₆ 1/1, 60 MHz): 2.3 (s, 3 H, CH₃), 7.4—8.2 (m, 5 H, Aromat), 9.3 (s, 1 H, OH), 12.5 (s, 1 H, NH).

4-Cyclohexyl-5-hydroxy-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (5h)

Ausbeute: 5.62 g (90%), Schmp.: 218—220 °C, ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-*d*₆ 1/1, 60 MHz): 1.1—1.9 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.2 (s, 3 H, CH₃), 2.9 (m, 1 H, Cyclohexyl), 8.5 (s, 1 H, OH), 11.0 (s, 1 H, NH).

4-(4-Chlorphenyl)-5-hydroxy-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (5i)

Ausbeute: 6.25 g (88%), Schmp.: 261—264 °C, ¹H-NMR (CDCl₃/DMSO-*d*₆ 1/1, 60 MHz): 2.2 (s, 3 H, CH₃), 7.3 und 8.1 (d, *J* = 8 Hz, 4 H, Aromat), 9.2 (s, 1 H, OH), 12.5 (s, 1 H, NH).

5-Hydroxy-4-isopropyl-2-methyl-1H-pyrimidin-6-on (5j)

Ausbeute: 4.09 g (81%), Schmp.: 189—191 °C, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 1.1 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.2 (s, 3 H, CH₃), 8.4 (s, 1 H, OH), 12.6 (s, 1 H, NH).

5-Hydroxy-2-methyl-4-tert-butyl-1H-pyrimidin-6-on (5k)

Ausbeute: 4.26 g (78%), Schmp.: 191—193 °C, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 60 MHz): 1.3 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.2 (s, 3 H, CH₃), 8.4 (s, 1 H, OH), 13.6 (s, 1 H, NH).

5-Hydroxy-6-phenyl-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (5l)

Ausbeute: 5.21 g (85%), Schmp.: 226—230 °C (aus 1,4-Dioxan), ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz): 7.5 und 8.1 (m, 5 H, Aromat), 8.0 (s, 2 H, NH), 9.3 (s, 1 H, OH).

6-(4-Chlorphenyl)-5-hydroxy-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (5m)

Ausbeute: 5.51 g (77%), Schmp.: 209—213 °C (Zers.), (Eisessig), ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz): 6.75 und 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 4 H, Aromat), 8.70 (s, 2 H, NH), 11.0 (s, 1 H, OH).

6-Cyclohexyl-5-hydroxy-1H,3H-pyrimidin-2,4-dion (5n)

Ausbeute: 5.61 g (89%), Schmp.: 203—204 °C, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 90 MHz): 1.0—2.0 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.6 (m, 1 H, Cyclohexyl), 7.5 (s, 2 H, NH), 8.1 (s, 1 H, OH).

*2,7-Dimethyl-4,9-diphenyl-1,4-dioxino-[2,3-*d*:5,6-*d'*]-dipyrimidin (6)*

Ausbeute: 165 mg (3%), Schmp.: 244—245 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 2.6 (s, 6 H, CH₃), 7.5 und 8.1 (m, 10 H, Aromat).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zu Darstellung der Phosphorsäureester 7a—7e

0.02 mol des entsprechenden 5-Hydroxypyrimidins, 5.18 g (0.03 mol) Phosphorsäurediethylesterchlorid und 3.04 g (0.03 mol) Triethylamin werden 18 h in 90 ml wasserfreiem Ether auf Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, filtriert, nimmt zur Trockene und trennt das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch (Eluens: Toluol/Essigester 9/1).

Phosphorsäure-(4-chlor-2-methyl-6-phenylpyrimidin-5-yl)diethylester (7a)

Ausbeute: 4.85 g (68%), farbloses Öl, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.53 (dt, ³*J*_{HH} = 7 Hz, ⁴*J*_{HP} = 1 Hz, 6 H, CH₂—CH₃), 2.73 (s, 3 H, CH₃), 3.83 und 3.97 (m, 4 H, CH₂—CH₃), 7.47 und 7.86 (m, 5 H, Aromat).

Phosphorsäure-(4-chlor-6-cyclohexyl-2-methylpyrimidin-5-yl)diethylester (7b)

Ausbeute: 5.01 g (69%), farbloses Öl, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.32—1.87 (m, 10 H, Cyclohexyl), 1.39 (dt, ³*J*_{HH} = 7 Hz, ⁴*J*_{HP} = 1 Hz, 6 H, CH₂—CH₃), 2.65 (s, 3 H, CH₃), 3.19 (m, 1 H, Cyclohexyl), 4.30 (dq, ³*J*_{HH} = 7 Hz, ³*J*_{HP} = 8 Hz, 4 H, CH₂—CH₃).

Phosphorsäure-[4-chlor-6-(4-chlorphenyl)-2-methylpyrimidin-5-yl]diethylester (7c)

Ausbeute: 4.22 g (54%), gelbgrünes Öl, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.19 (t, 6 H, CH₂—CH₃), 2.73 (s, 3 H, CH₃), 3.90 und 4.05 (m, 4 H, CH₂—CH₃), 7.47 und 7.86 (d, *J* = 9 Hz, 4 H, Aromat).

Phosphorsäure-(4-chlor-6-isopropyl-2-methylpyrimidin-5-yl)diethylester (7d)

Ausbeute: 5.23 g (81%), schwachgelbes Öl, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.26 [d, *J* = 7 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 1.39 (dt, ³*J*_{HH} = 7 Hz, ⁴*J*_{HP} = 1 Hz, 6 H, CH₂—CH₃), 2.65 (s, 3 H, CH₃), 3.55 (se, *J* = 7 Hz, 1 H, CH), 4.29 (dq, ³*J*_{HH} = 7 Hz, ³*J*_{HP} = 8 Hz, 4 H, CH₂—CH₃).

Phosphorsäure-(4-chlor-2-methyl-6-tert-butylpyrimidin-5-yl)diethylester (7e)

Ausbeute: 4.85 g (72%), farbloses Öl, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1.3 (m, 6 H, CH₂—CH₃), 1.4 [s, 9 H, C(CH₃)₃], 2.6 (s, 3 H, CH₃), 4.2 (m, 4 H, CH₂—CH₃).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Thiophosphorsäureester
7f—7i*

0.02 mol des entsprechenden 5-Hydroxypyrimidins, 11.32 g (0.06 mol) Thiophosphorsäurediethylesterchlorid und 6.07 g (0.06 mol) Triethylamin werden in 80 ml wasserfreiem Ether 24—36 h unter Rückfluß erhitzt. Dann filtriert man vom Niederschlag ab, engt im Vakuum ein und destilliert den verbleibenden Rückstand 60 min bei 60—80 °C und 0.015 Torr an, das resultierende Öl wird säulenchromatographisch (Eluens sofern nicht anders angegeben: Toluol/Essigester 9/1) getrennt.

*Thiophosphorsäure-O-(4-chlor-2-methyl-6-phenylpyrimidin-5-yl)-
O,O-diethylester (7f)*

Ausbeute: 6.19 g (83%), gelbes Öl, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1.16 (t, 6 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 2.74 (s, 3 H, CH_3), 3.74 und 3.96 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 7.47 und 7.83 (m, 5 H, Aromat).

*Thiophosphorsäure-O-(4-chlor-6-cyclohexyl-2-methylpyrimidin-5-yl)-
O,O-diethylester (7g)*

Ausbeute: 4.24 g (56%), farbloses Öl, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1.33—1.82 (m, 10 H, Cyclohexyl), 1.42 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HP}} = 1 \text{ Hz}$, 6 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 2.65 (s, 3 H, CH_3), 3.15 (m, 1 H, Cyclohexyl), 4.31 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HP}} = 10 \text{ Hz}$, 4 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$).

*Thiophosphorsäure-O-[4-chlor-6-(4-chlorphenyl)-2-methylpyrimidin-5-yl]-
O,O-diethylester (7h)*

Ausbeute: 5.05 g (62%), gelbes Öl, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1.94 (t, 6 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 2.74 (s, 3 H, CH_3), 3.84 und 4.03 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 7.46 und 7.83 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 4 H, Aromat).

*Thiophosphorsäure-O-(4-chlor-6-isopropyl-2-methylpyrimidin-5-yl)-
O,O-diethylester (7i)*

Ausbeute: 4.61 g (68%), Eluens für Säulenchromatographie: Toluol, schwach-gelbes Öl, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 1.24 [d, $J = 7 \text{ Hz}$, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.40 (dt, $^3J_{\text{HH}} = 7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{HP}} = 1 \text{ Hz}$, 6 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$), 2.66 (s, 3 H, CH_3), 3.50 (se, $J = 7 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 4.31 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HP}} = 10 \text{ Hz}$, 4 H, $\text{CH}_2\text{—CH}_3$).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Carbamidsäureester 8

0.02 mol des entsprechenden 5-Hydroxypyrimidins, 3.23 g (0.03 mol) N,N-Dimethylcarbamidsäurechlorid und 3.04 g (0.03 mol) Triethylamin werden 36 h in 80 ml wasserfreiem Ether unter Rückfluß erhitzt. Dann wird der Niederschlag in einer Umkehrfritte unter N_2 abgesaugt, die Lösungsmittel werden bei -60°C abkondensiert, bis die Produkte ausfallen. Man saugt ab und trocknet im Vakuum.

*Carbamidsäure-(4-chlor-2-methyl-6-phenylpyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylester
(8a)*

Ausbeute: 2.57 g (44%), Schmp.: 99—100 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): 2.76 (s, 3 H, CH_3), 2.95 und 3.11 [s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 7.47 und 7.83 (m, 5 H, Aromat).

Carbaminsäure-(4-chlor-6-cyclohexyl-2-methylpyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylester (8b)

Ausbeute: 4.01 g (67%), Schmp.: 62–64 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.30–1.82 (m, 10 H, Cyclohexyl), 2.66 (s, 3 H, CH₃), 2.79 (m, 1 H, Cyclohexyl), 3.06 und 3.17 [s, 6 H, N(CH₃)₂].

Carbaminsäure-[4-chlor-6-(4-chlorphenyl)-2-methylpyrimidin-5-yl]-N,N-dimethylester (8c)

Ausbeute: 3.54 g (59%), Schmp.: 130–131 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.75 (s, 3 H, CH₃), 2.97 und 3.13 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 7.43 und 7.78 (d, 4 H, Aromat).

Carbaminsäure-(4-chlor-6-isopropyl-2-methylpyrimidin-5-yl)-N,N-dimethylester (8d)

Ausbeute: 3.35 g (65%), Schmp.: 46–49 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): 1.2 [d, *J* = 7 Hz, 6 H, CH(CH₃)₂], 2.6 (s, 3 H, CH₃), 3.1 und 3.2 [s, 6 H, N(CH₃)₂], 3.6 [m, 1 H, CH(CH₃)₂].

Literatur

- [1] Trebst A, Draber W, Donner WT (1983) Pesticide chemistry. Hum Welfare Environ Proc Int Congr Pestic Chem 5th (1982) 3: 85
- [2] Trebst A, Draber W (1979) Advances in pesticide science. Plenary Lect Symp Pap Int Congr Pestic Chem 4th (1978) 2: 223
- [3] Alsop WR, Moreland DE (1975) Pestic Biochem Physiol 5 (2): 163
- [4] Wegler R, Eue L (1977) In: Wegler R (ed) Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel, vol 5. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 65–73
- [5] Baker MD, Mayfield CI (1980) Water Air Soil Pollut 13: 411
- [6] Zimdahl RL, Freed VH, Montgomery ML, Furtick WR (1970) Weed Res 10: 18
- [7] Albert A (1963) In: Katritzky AR (ed) Physical methods in heterocyclic chemistry, vol 1. Academic Press, New York, p 99
- [8] Brown DJ (1962) In: Weissberger A (ed) The pyrimidines. Interscience, New York [The chemistry of heterocyclic compounds, vol 16, pp 238–241]. Suppl 1 (1970): 174–175; Suppl 2 (1985): 236–237
- [9] Hayden W, Pucher R, Griengl H (1987) Monatsh Chem 118: 415
- [10] Falco EA, Russel PB, Hitchings GH (1951) J Am Chem Soc 73: 3753
- [11] Stanek J (1958) Chem Listy 52: 357
- [12] Bodenteich M, Chemelli E, Griengl H (1987) Monatsh Chem 118: 1395
- [13] Appel R (1975) Angew Chem 24: 863
- [14] Jung ME, Lyster MA (1977) J Org Chem 42: 3761
- [15] Morita T, Okamoto Y, Sakurai H (1978) J Chem Soc Chem Comm 1978: 874
- [16] Chesterfield JH, McOmie JFW, Tute MS (1960) J Chem Soc 1960: 4590
- [17] Hurst DT, McOmie JFW, Searle JB (1963) J Chem Soc 1963: 7116
- [18] Bayer AG (Erf. Maurer F, Schröder R, Hammann I, Behrenz W, Homeyer B) D.O.S. 2706127 (17. 8. 1978) Chem Abstr 89: 215550c
- [19] Bayer AG (Erf. Maurer F, Hammann I, Homeyer B) D.O.S. 2928185 (29. 1. 1981) Chem Abstr 94: 156964u