

N-(2,6-Dihalobenzoyl)-N'-pyrimidinylharnstoffe

Michael Bodenteich, Elke Chemelli und Herfried Griengl*

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

(Eingegangen 24. September 1986. Angenommen 14. Oktober 1986)

N-(2,6-Dihalobenzoyl)-N'-pyrimidinylureas

N-(2,6-Dichlorobenzoyl)- and N-(2,6-difluorobenzoyl)-N'-pyrimidinylureas **3b–3n** have been synthesized by reaction of the corresponding aminopyrimidine derivatives with 2,6-dichlorobenzoyl isocyanate or 2,6-difluorobenzoyl isocyanate. The insecticidal activity of compounds **3b–3n** has been evaluated.

(Keywords: *N-Benzoyl-N'-phenylureas; Insecticides; Pyrimidines, aminochloro*)

Einleitung

N-Benzoyl-N'-phenylharnstoffen wie etwa Diflubenzuron **3a** kommt infolge ihrer hervorragenden insektiziden Aktivität und auf Grund der neuartigen, mit der Chitinbiosynthese interferierenden Wirkungsweise große Bedeutung zu [1, 2]. Regressionsanalysen zur biologischen Aktivität zeigten [1, 3], daß elektronenziehende und lipophile Substituenten am N'-Phenylring die biologische Wirkung günstig beeinflussen. Ferner dürfen die *ortho*-Positionen keine größeren Substituenten als Wasserstoff tragen. Auch hinsichtlich der *meta*-Substitution bestehen sterische Restriktionen. Als Elektronenmangelaromat sollte der Pyrimidinring einen ausgezeichneten N'-Baustein für Diflubenzuron-verwandte Strukturen darstellen, wobei die Labilität der Halogenatome am Pyrimidinring die biologische Abbaubarkeit günstig beeinflussen würde. Bisher wurden im Rahmen von Untersuchungen an heterocyclischen Analogon von Diflubenzuron lediglich zwei Pyrimidinderivate beschrieben [4].

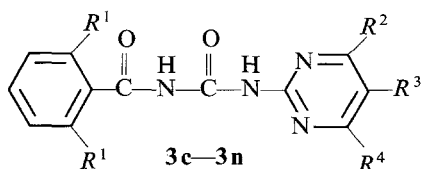
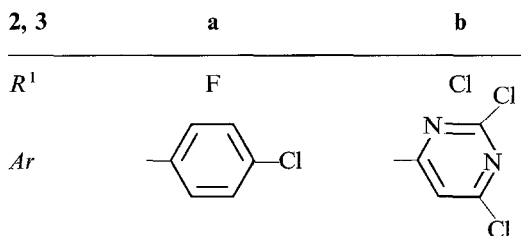
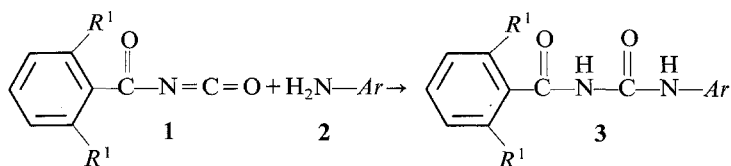
Ergebnisse und Diskussion

Synthesen

Die N-Benzoyl-N'-pyrimidinylharnstoffe **3b–3n** wurden durch Reaktion der entsprechenden Aminopyrimidine **2**, **5a–5c** und **6** [5, 6] mit

2,6-Dichlor- bzw. 2,6-Difluorbenzoylisocyanat **1** in wasserfreiem Toluol in guten Ausbeuten dargestellt, wobei die Benzoylisocyanate aus den entsprechenden Benzamiden mit Oxalylchlorid einfach zugänglich sind [7, 8].

Schema 1

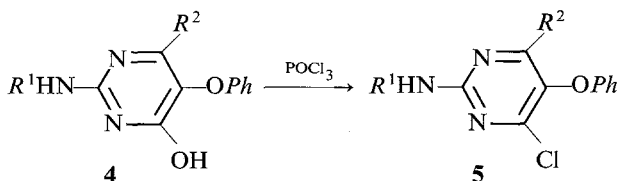


3	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n
R^1	F	F	F	F	F	F	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
R^2	H	H	Cl	Cl	OEt	Cl	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl
R^3	H	Cl	OPh	H	OPh	OPh	H	Cl	H	OPh	H	OPh
R^4	H	H	Cl	OPh	H	Me	H	H	Cl	Cl	OPh	Me

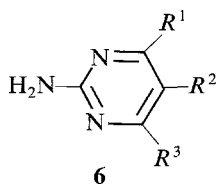
2-Amino-4,6-dihydroxy-5-phenoxyypyrimidin **4a** wurde durch Kondensation von 2-Phenoxymalonsäurediethylester [9] mit Guanidin in Alkohol erhalten.

Zur Überführung der Hydroxypyrimidine **4** in die entsprechenden Chlorverbindungen **5** gibt die Standardmethode [10] im Fall von **4c** und 2-Acetamido-4-hydroxy-5-phenoxyypyrimidin [11] mit POCl_3 nur schlechte Ausbeuten. Hier bewährt sich der Einsatz von siedendem 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel, wobei die Aminogruppen durch Acetylierung [11] geschützt sind.

Schema 2



4	a	b	c	d	e	5	a	b	c	d	e
R^1	H	Ac	Ac	H	H	R^1	H	H	H	Ac	Ac
R^2	OH	OH	Me	H	Me	R^2	Cl	Me	OEt	Me	H



6	a	b	c
R^1	H	Cl	OPh
R^2	Cl	H	H
R^3	H	Cl	Cl

Biologische Untersuchungen

Die neu dargestellten Pyrimidinylharnstoffe **3b–3n** besitzen erwartungsgemäß insektizide Eigenschaften. Am besten wirksam erwies sich N-(2,6-Difluorbenzoyl)-N'-(pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3c**), der bei Versuchen mit dem schwarzen Kornkäfer (*Calandra granaria*), dem Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata*) und der Wachsmotte (*Gallerica mellonella*) gleiche biologische Wirkung wie Diflubenzuron **3a** zeigte. Gegenüber der Stubenfliege (*Musca domestica*) war insbesondere N-(2,6-Difluorbenzoyl)-N'-(4-chlor-6-phenoxy-pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3f**) aktiv, allerdings schwächer als der Vergleichsstandard **3a**.

Dank

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

Experimenteller Teil

Schmp. *Tottoli*-Apparat (Büchi), nicht korrigiert. Dünnschichtchromatographie: Merck, Kieselgel 60, F₂₅₄. ¹H-NMR-Spektren: Hitachi Perkin-Elmer R-24B (60 MHz), Lösungsmittel *DMSO-d*₆, interner Standard *TMS*, chemische Verschiebungen in ppm (δ). Die Elementaranalysen (C, H, N) stimmten auf $\pm 0.3\%$ mit den berechneten Werten überein.

2-Amino-4,6-dihydroxy-5-phenoxyypyrimidin (4a)

10.7 g (42.2 mmol) 2-Phoxymalonsäurediethylester⁹ werden in 100 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und mit der äquimolaren Menge Natriumethanolat in Ethanol versetzt. Dazu wird eine Lösung von Guanidin in 100 ml Alkohol [hergestellt aus 4.05 g (42.2 mmol) Guanidiniumchlorid durch Umsatz mit der berechneten Menge NaOEt] gegeben und 2 h am Rückfluß erhitzt. Darauf wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der gelbliche feste Rückstand in 200 ml heißem Wasser gelöst und mit Eisessig auf *pH* 6 gestellt, wobei 6.78 g (73%) **4a** ausfallen. Eine analytische Probe wurde durch mehrmaliges Umfällen mit NaOH/HCl rein erhalten. Schmp.: < 280 °C; C₁₀H₉N₃O₃ · H₂O (237.2).

2-Acetamido-4,6-dihydroxy-5-phenoxyypyrimidin (4b)

Zu einer Suspension von 6.0 g (25.3 mmol) **4a** in 150 ml wasserfreiem Pyridin werden 6.0 ml (63.5 mmol) Acetanhydrid gegeben und 2 h zum Sieden erhitzt, wobei eine klare Lösung erhalten wird. Nach dem Einengen auf 80 ml und Zusatz von 80 ml Methanol kristallisieren 5.8 g (88%) **4b** als farblose Nadeln. Schmp.: < 300 °C, ¹H-NMR: 2.0 (s, 3 H, CH₃), 6.3–7.2 (m, 5 H, *Ph*), 11.4 (s, breit, 3 H, 2 OH, NH). C₁₂H₁₁N₃O₄ (261.2).

2-Acetamido-4-hydroxy-6-methyl-5-phenoxyypyrimidin (4c)

Eine Suspension von 5.0 g (23.0 mmol) 2-Amino-4-hydroxy-6-methyl-5-phenoxyypyrimidin [12] und 2.39 ml (25.0 mmol) Acetanhydrid in 100 ml wasserfreiem Pyridin 1 h zum Sieden erhitzt und anschließend die klare Lösung im Vakuum soweit eingeeengt, daß **4c** auszukristallisieren beginnt. Nach Zusatz des gleichen Volumens Ethanol kristallisiert man aus dieser Mischung um, es resultieren 4.5 g (75%) **4c** (farblose Nadeln). Schmp.: 236–238 °C (Ethanol); ¹H-NMR: 2.0 (s, 3 H, CH₃—C), 2.1 (s, 3 H, Acetyl—CH₃), 6.7–7.4 (m, 5 H, *Ph*), 11.4 (s, breit, 2 H, NH, OH); C₁₃H₁₃N₃O₃ (259.2).

2-Amino-4,6-dichlor-5-phenoxyypyrimidin (5a)

11.3 g (43.2 mmol) **4b** werden mit 70 ml POCl₃ auf einem vorgeheizten Bad 5 min zum Rückfluß erhitzt, anschließend wird das POCl₃ rasch im Vakuum entfernt, der Rückstand in 70 ml CHCl₃ aufgenommen und 10 min mit 70 ml Wasser gerührt. Die organische Phase wird zur Trockene genommen und der Rückstand mit einem Gemisch aus 100 ml 10%iger wäßriger HCl und 70 ml Toluol 6 h am Rückfluß gehalten. Die Toluollösung wird abgetrennt, eingedampft und der verbleibende Rückstand aus CHCl₃ umkristallisiert. Es wurden 3.15 g (28%) **3** als farblose Kristalle erhalten. Schmp.: 202–203 °C (Methanol); ¹H-NMR: 5.6 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.8–7.6 (m, 5 H, *Ph*); C₁₀H₇Cl₂N₃O (256.1).

2-Amino-4-chlor-6-methyl-5-phenoxyypyrimidin (5b)

Eine Lösung von 3.0 g (11 mmol) **5d** in 70 ml Ethanol wird 2 h mit 0.5 ml Trifluoressigsäure zum Rückfluß erhitzt, anschließend mit festem NaHCO₃ bis zur Beendigung der Gasentwicklung versetzt und filtriert. Beim Einengen kristallisieren 1.81 g (71%) **5b** (farblose Kristalle). Schmp.: 151–152 °C; ¹H-NMR: 2.2 (s, 3 H, CH₃), 5.2 (s, breit, 2 H, NH₂), 6.7–7.4 (m, 5 H, *Ph*); C₁₁H₁₀ClN₃O (235.7).

2-Amino-4-ethoxy-5-phenoxyypyrimidin (5c)

3.79 g (14.4 mmol) 2-Acetamido-4-chlor-5-phenoxyypyrimidin [11] werden mit 100 ml 14%iger ethanolischer HCl am Rückfluß erhitzt, bis dünnschichtchromatographisch (Laufmittel $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9/1) kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml Ethanol aufgenommen und das Aminopyrimidin über eine Ionentauschersäule (Merck III, stark basisch, OH^- -Form) in Freiheit gesetzt. Es wurden 2.15 g (64.7%) **5c** als Sirup erhalten. $^1\text{H-NMR}$: 1.3 (t, $J = 7$ Hz, 3 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2$), 4.4 (q, $J = 7$ Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—O}$), 4.9 (s, breit, 2 H, NH_2), 6.7—7.4 (m, 5 H, *Ph*), 7.8 (s, 1 H, H-6); $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (207.2).

2-Acetamido-4-chlor-6-methyl-5-phenoxyypyrimidin (5d)

Nach Zusatz von 3.0 ml POCl_3 zu einer Suspension von 2.7 g (10.4 mmol) **4** in 100 ml wasserfreien 1,2-Dichlorethan hält man 90 min am Rückfluß und neutralisiert die klare Lösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung. Anschließend wird die Dichlorethanphase abgetrennt, am Rotavapor zur Trockene genommen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2.18 g (76%) **5d** als farblose Kristalle. Schmp.: 140—141 °C, $^1\text{H-NMR}$: 2.4 (s, 3 H, CH_3), 2.6 (s, 3 H, *Ac-CH}_3), 6.6—7.3 (m, 5 H, *Ph*), 8.4 (s, breit, 1 H, NH); $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (277.7).*

2-Acetamido-4-chlor-5-phenoxyypyrimidin (5e)

Zu einer siedenden Suspension von 3.0 g (12.2 mmol) 2-Acetamido-4-hydroxy-5-phenoxyypyrimidin [11] in 100 ml wasserfreiem 1,2-Dichlorethan werden 2.2 ml POCl_3 gegeben, 1.5 h zum Sieden erhitzt und darauf die klare Lösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Nach Abtrennung der organischen Phase, Entfernung des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Ethanol erhält man 2.6 g (81%) **5e** als farblose Nadeln. Schmp.: 165 °C, Lit. [11] 163°; $^1\text{H-NMR}$: 2.05 (s, 3 H, CH_3), 6.4—7.0 (m, arom.,), 7.8 (s, 1 H, H-6), 8.6 (s, breit, 1 H, NH).

2-Amino-4-chlor-6-phenoxyypyrimidin (6c)

Eine Mischung von 9.6 g (58.5 mmol) 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin [5] und 6.85 g (58.5 mmol) Natriumphenolat in 200 ml wasserfreiem Toluol wird 2.5 h zum Sieden erhitzt und heiß vom ausgefallenen NaCl filtriert. Beim Kühlen kristallisieren 7.8 g (60%) **7**. Schmp.: 183—185 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ (221.6).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Verbindungen 3b—3n

20 mmol des entsprechenden Aminopyrimidines werden in 100 ml wasserfreiem Toluol suspendiert und unter trockener Stickstoffatmosphäre 20 mmol des betreffenden Benzoylisocyanates **1** zugesetzt. Die Reaktion wird unter den in Tabelle 1 angegebenen Bedingungen durchgeführt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und anschließende Umkristallisation des Rückstandes aus dem angegebenen Solvens.

Die Ausgangsverbindungen 2-Amino-5-chlorpyrimidin [6], 2-Amino-4,6-dichlorpyrimidin [5] und 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin [5] sind nach Literaturvorschriften zugänglich.

Tabelle I

Subst. Nr.	Temperatur	Reaktionsdauer [h]	Ausbeute [%]	Umkrist. aus	Schmp. [°C]
3b	60 °C	6	52	Methanol	227—229 (Zers.)
3c	<i>Rt</i>	1	55	Ethanol	196
3d	<i>Rt</i>	4	86	Ethanol	187—188
3e	<i>Rf</i>	1	89	Toluol	160—162
3f	<i>Rf</i>	1.5	91	Cyclohex.	153—155
3g	<i>Rf</i>	1	75	Toluol	158—159
3h	<i>Rf</i>	2	92	Toluol	148—150
3i	<i>Rt</i>	4	43	Ethanol	221
3j	<i>Rt</i>	6	56	Ethanol	215
3k	40 °C	2	51	Toluol	169
3l	<i>Rf</i>	1	78	Methanol	95—100 (Zers.)
3m	<i>Rf</i>	1.5	87	Toluol	150—152
3n	<i>Rf</i>	2	59	Ethanol	217—218

Rf Rückfluß, *Rt* Raumtemperatur

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-*N'*-(2,6-dichlorpyrimidin-4-yl)harnstoff (**3b**)

¹H-NMR: 7.5 (m, 3 H, arom.), 7.9 (s, 1 H, H-5'), 10.9 (s, breit, 1 H, NH), 11.6 (s, 1 H, NH); C₁₂H₆Cl₄N₄O₂ (380.0).

N-(2,6-Difluorbenzoyl)-*N'*-(pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3c**)

¹H-NMR: 7.24 (m, 3 H, H-3, H-5, H-5'), 7.63 (m, 1 H, H-4), 8.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, H-4', H-6'), 10.77 (s, breit, 1 H, NH), 12.11 (s, breit, 1 H, NH); C₁₂H₈F₂N₄O₂ (278.2).

N-(2,6-Difluorbenzoyl)-*N'*-(5-chlorpyrimidin-2-yl)harnstoff (**3d**)

¹H-NMR: 6.8—7.3 (m, 3 H, *Ph*), 8.55 (s, 2 H, H-4', H-6'), 10.8 (s, breit, 1 H, NH), 11.6 (s, breit, 1 H, NH); C₁₂H₇ClF₂N₄O₂ (312.6).

N-(2,6-Difluorbenzoyl)-*N'*-(4,6-dichlor-5-phenoxy-pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3e**)

¹H-NMR: 6.7—7.7 (m, 8 H, arom.), 10.7 (s, breit, 1 H, NH), 11.4 (s, breit, 1 H, NH); C₁₈H₁₀Cl₂F₂N₄O₃ (439.2).

N-(2,6-Difluorbenzoyl)-*N'*-(4-chlor-6-phenoxy-pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3f**)

¹H-NMR: 6.3 (s, 1 H, H-5'), 6.9—7.6 (m, 8 H, arom.), 8.7 (s, breit, 1 H, NH), 11.3 (s, breit, 1 H, NH); C₁₈H₁₁ClF₂N₄O₃ (404.7).

N-(2,6-Difluorbenzoyl)-*N'*-(4-ethoxy-5-phenoxy-pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3g**)

¹H-NMR: 1.3 (t, *J* = 7 Hz, 3 H, CH₃—CH₂), 2.3 (s, 3 H, CH₃-*Ph*), 4.4 (q, *J* = 7 Hz, 2 H, —CH₂—O), 6.8—7.4 (m, 13 H, arom.), 8.1 (s, 1 H, H-6'), 9.1 (s, breit, 1 H, NH), 11.3 (s, breit, 1 H, NH); C₂₀H₁₆F₂N₄O₄ · C₇H₈ (506.5).

N-(2,6-Difluorbenzoyl)-*N'*-(4-chlor-6-methyl-5-phenoxy-pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3h**)

¹H-NMR: 2.4 (s, 3 H, CH₃), 6.6—7.0 (m, 8 H, arom.), 9.9 (s, breit, 1 H, NH), 10.9 (s, breit, 1 H, NH); C₁₉H₁₃ClF₂N₄O₃ (418.7).

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-*N'*-(pyrimidin-2-yl)harnstoff (**3i**)

¹H-NMR: 7.06 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H, H-5'), 7.31 (m, 3 H, H-3, H-4, H-5), 8.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 2 H, H-4', H-6'), 9.56 (s, breit, 1 H, NH), 12.18 (s, breit, 1 H, NH); C₁₂H₈Cl₂N₄O₂ (311.1).

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-*N'*-(5-chlorpyrimidin-2-yl)harnstoff (**3j**)

¹H-NMR: 7.73 (m, 3 H, arom.), 8.82 (s, 2 H, H-4', H-6'), 10.84 (s, breit, 1 H, NH), 11.73 (s, breit, 1 H, NH); C₁₂H₇Cl₃N₄O₂ (345.5).

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-N'-(4,6-dichlorpyrimidin-2-yl)harnstoff (**3k**)

¹H-NMR: 7.62 (m, 3 H, arom.), 7.73 (s, 1 H, H-5'), 10.95 (s, breit, 1 H, NH), 11.43 (s, breit, 1 H, NH); C₁₂H₆Cl₄N₄O₂ (380.0).

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-N'-(4,6-dichlor-5-phenoxyypyrimidin-2-yl)harnstoff (**3l**)

¹H-NMR: 3.1 (s, 3 H, CH₃—OH), 6.7—7.4 (m, 8 H, arom.), 10.9 (s, breit, 1 H, NH), 11.4 (s, breit, 1 H, NH); C₁₈H₁₀Cl₄N₄O₃. MeOH (531.8).

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-N'-(4-chlor-6-phenoxyypyrimidin-2-yl)harnstoff (**3m**)

¹H-NMR: 6.5 (s, 1 H, H-5'), 7.0—7.5 (m, 8 H, arom.), 8.2 (s, breit, 1 H, NH), 11.4 (s, breit, 1 H, NH); C₁₈H₁₁Cl₃N₄O₃ (437.7).

N-(2,6-Dichlorbenzoyl)-N'-(4-chlor-6-methyl-5-phenoxyypyrimidin-2-yl)harnstoff (**3n**)

¹H-NMR: 2.4 (s, 3 H, CH₃), 6.7—7.2 (m, 8 H, arom.), 8.8 (s, breit, 1 H, NH), 11.3 (s, breit, 1 H, NH); C₁₉H₁₃Cl₃N₄O₃ (451.7).

Literatur

- [1] *Maas W, van Hes R, Grosscurt AC, Deul DH* (1982) In: *Wegler R* (Hrsg) *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel*, Bd 8. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 423
- [2] *Verloop A, Ferrell CD* (1977) *Adv Chem Ser* 37: 237
- [2] *Verloop A, Hoogenstraaten W, Tipker J* (1976) In: *Ariens EJ* (ed) *Drug design*, Bd. 7. Academic Press, New York, p 165
- [4] *De Milo AB, Ostromecky DM, Chang SC, Redfern RE, Fye RL* (1978) *J Agric Food Chem* 26: 164
- [5] *Büttner E* (1903) *Ber Dtsch Chem Ges* 36: 2227
- [6] *English JP, Clark JH, Clapp JW, Seeger D, Ebel RH* (1956) *J Am Chem Soc* 68: 453
- [7] *Wellinga K, Mulder R, van Daalen JJ* (1973) *J Agric Food Chem* 21: 993
- [8] *Wellinga K, Mulder R, van Daalen JJ* (1973) *J Agric Food Chem* 21: 348
- [9] *Niederl JB, Roth RT* (1940) *J Am Chem Soc* 62: 1154
- [10] *Brown DJ* (1962) *The pyrimidines*. *Weissberger A* (ed) *The chemistry of heterocyclic compounds*, vol 16. Interscience, New York, p 162. Suppl 1 (1970) p 110. Suppl 2 (1985) p 157
- [11] *Hull R, Lovell BJ, Openshaw HT, Todd AR* (1947) *J Chem Soc* 1947: 41
- [12] *Falco EA, Russel PB, Hitchings GH* (1951) *J Am Chem Soc* 73: 3753