



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0859/93

(51) Int.Cl.6

C 07 D 239/42

(22) Indleveringsdag: 20 jul 1993

(24) Løbedag: 27 sep 1988

(41) Alm. tilgængelig: 20 jul 1993

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 06 jun 1995

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5362/88

(30) Prioritet: 28 sep 1987 CH 3750/87 11 apr 1988 CH 1333/88

(73) Patenthaver: *Ciba-Geigy AG; Klybeckstrasse 141; CH-4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Adolf *Hubele; CH

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

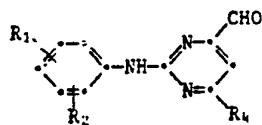
(54) 2-Anilino-4-formyl-pyrimidinforbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

0859-93

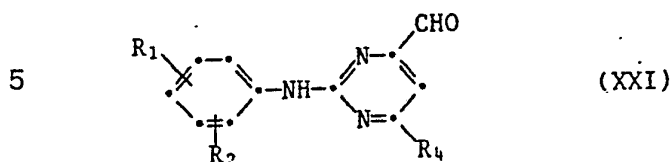
2-Anilino-4-formyl-pyrimidinforbindelser med formlen



(XXI)

hvor R_1 og R_2 er H, halogen, alkyl, halogenalkyl, alkoxy eller halogenalkoxy, og R_4 er cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen substitueret C(3-6)-cycloalkyl, anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af tilsvarende 2-anilino-pyrimidinforbindelser, som ikke indeholder en formylgruppe i 4-stillingen, og som har udmærkede insekticide og fungicide egenskaber.

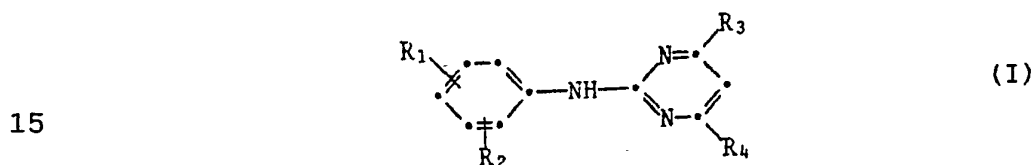
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 2-anilino-4-formyl-pyrimidinforbindelser med den almene formel



hvor R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, halogen, C(1-3)-alkyl, C(1-2)-halogenalkyl, C(1-3)-alkoxy eller C(1-3)-halogenalkoxy, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-6)-cycloalkyl.

10

2-Anilino-4-formyl-pyrimidinforbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes som mellemprodukter ved fremstilling af andre hidtil ukendte 2-anilino-pyrimidinforbindelser med den almene formel



hvor R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, halogen, C(1-3)-alkyl, C(1-2)-halogenalkyl, C(1-3)-alkoxy eller C(1-3)-halogenalkoxy, R_3 betyder med halogen eller hydroxy substitueret C(1-4)-alkyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-6)-cycloalkyl, eller af syreadditionssalte eller metalsaltkomplekser deraf. 2-Anilino-pyrimidinforbindelserne med formlen (I) har en uventet nyttig fungicid og insekticid

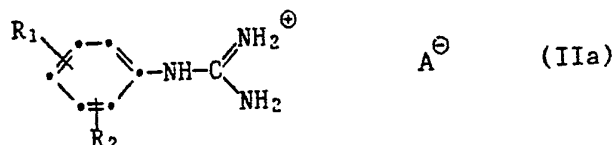
20

25 virkning, jf. DK patentskrift nr. 168.598.

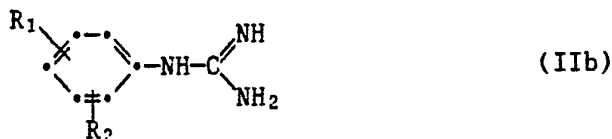
Ved alkyl selv eller som bestanddel af en anden substituent, såsom halogenalkyl, alkoxy eller halogenalkoxy, skal afhængigt af antallet af anførte carbonatomer forstås methyl, ethyl, propyl eller isopropyl. Ved halogen, også betegnet Hal, skal forstås fluor, chlor, brom eller iod. Halogenalkyl og halogenalkoxy betyder enkelt til perhalogenerede grupper, såsom f.eks. CHCl_2 , CH_2F , CCl_3 , CH_2Cl , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, C_2Cl_5 , CHBr , CHBrCl etc., fortrinsvis CF_3 . Cycloalkyl betyder afhængigt af antallet af anførte carbonatomer f.eks. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl eller cyclohexyl.

Forbindelser med formlen I, hvori R_3 betyder CH_2OH -gruppen, kan fremstilles under anvendelse af særlige fremgangsmåder, idet man

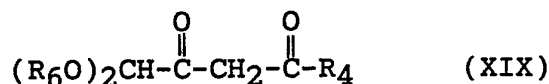
A1.1) omsætter guanidinsaltet med formlen



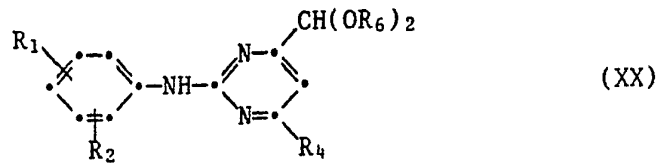
eller guanidinen med formlen



20 med en keton med formlen

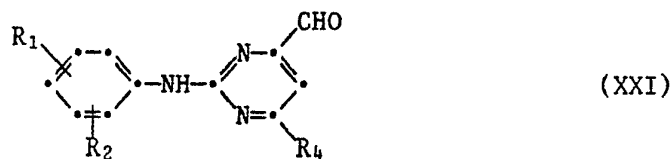


hvori R_6 betyder C(1-4)-alkyl, i et protisk opløsningsmiddel eller uden opløsningsmiddel ved temperaturer på 40-160°C, fortrinsvis 60-110°C, til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formlen



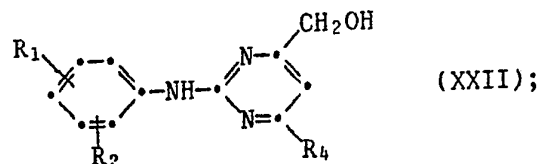
og

A1.2) hydrolyserer den dannede acetal med formlen XX i
 5 nærværelse af en syre, f.eks. en hydrogenhalogenidsyre
 eller svovlsyre, i vand eller vandige opløsningsmiddel-
 blandinger, f.eks. med opløsningsmidler, såsom alkoholer
 eller dimethylformamid, ved temperaturer på 20-100°C,
 fortrinsvis 30-60°C, til dannelse af pyrimidinaldehydet
 10 ifølge opfindelsen med formlen



og

A1.3) hydrogenerer den dannede forbindelse med formlen
 XXI med elementær hydrogen under anvendelse af en kataly-
 15 sator eller reducerer med et reduktionsmiddel, såsom
 natriumborhydrid, til den tilsvarende alkohol med formlen



Forbindelser med formlen I, hvori R₃ betyder CH₂F-gruppen,
 kan fremstilles, idet man omsætter en forbindelse med
 20 formlen XXII med N,N-diethylaminosvovltrifluorid (=DAST)

i aprotiske opløsningsmidler, såsom dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran eller dioxan, ved temperaturer på 0-100°C, fortrinsvis 10-50°C.

- 5 Også i de ovenfor anførte formler har R_1 , R_2 og R_4 den for formlen XXI anførte betydning.

I de anførte fremgangsmåder anvendes ved forbindelserne med formlen IIa til syreanionen A^\ominus eksempelvis følgende saltgrupper: carbonat, hydrogencarbonat, nitrat,
10 halogenid, sulfat eller hydrogensulfat.

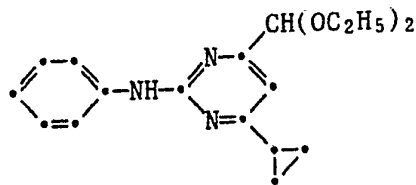
I de ovenfor anførte fremgangsmåder kan der afhængigt af de forhåndenværende reaktionsbetingelser ud over de til dels nævnte eksempelvis anvendes følgende opløsningsmidler: halogencarbonhydrider, især chlorcarbonhydrider,
15 såsom tetrachlorethylen, tetrachlorethan, dichlorpropan, methylenchlorid, dichlorbutan, chloroform, chlornaphtalen, carbontetrachlorid, trichlorethan, trichlorethylen, pentachlorethan, difluorbenzen, 1,2-dichlorethan, 1,1-dichlorethan, 1,2-cis-dichlorethylen, chlorbenzen, fluorbenzen,
20 brombenzen, dichlorbenzen, dibrombenzen, chlortoluen, trichlortoluen, ethere, såsom ethylpropylether, methyl-tert-butylether, n-butylethylether, di-n-butylether, di-isobutylether, diisoamylether, diisopropylether, anisol, cyclohexylmethylether, diethylether, ethylen-
25 glycoldimethylether, tetrahydrofuran, dioxan, thioanisol, dichlordiethylether, nitrocarbonhydrider, såsom nitromethan, nitroethan, nitrobenzen, chlornitrobenzen, o-nitrotoluen, nitriler, såsom acetonitril, butyronitril, isobutyronitril, benzonitril, m-chlorbenzonitril, aliphatiske eller cycloaliphatiske carbonhydrider, såsom heptan,
30 an, hexan, octan, nonan, cymol, benzinfraktionerne inden for et kogepunktsinterval på fra 70 til 190°C, cyclohexan, methylcyclohexan, decalin, petroleumsether, ligroin, trimethylpentan, såsom 2,3,3-trimethylpentan, estere,
35 såsom ethylacetat, acetethylacetat, isobutylacetat,

amider, f.eks. formamid, methylformamid, dimethylformamid, ketoner, såsom acetone, methylethylketon, alkoholer, især lavere aliphatiske alkoholer, såsom f.eks. methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, samt isomererne af butanoler, eventuelt også vand. Også blandinger af de nævnte opløsnings- og fortyndingsmidler kan anvendes.

Opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

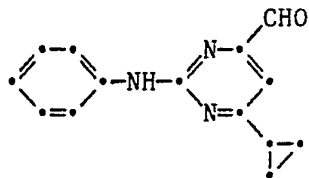
Eksempel 1

Fremstilling af 2-anilino-4-formyldiethylacetal-6-cyclopropyl-pyrimidin



11,7 g (59,2 mmol) phenylguanidin-hydrogencarbonat og 13,3 g (62,2 mmol) 1-cyclopropyl-3-formyldiethylacetal-1,3-propandion i 40 ml ethanol opvarmes under omrøring i 5 timer under tilbagesvaling, idet carbondioxidudviklingen aftager med tiltagende reaktionstid. Efter afkøling til stuetemperatur sættes der til den mørkebrune emulsion 80 ml diethylether, blandingen vaskes med 2 x 30 ml vand, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageblevne mørkebrune olie (17 g) renses søjlekromatografisk over kiselgel (toluen/ethylacetat: 5:2). Efter afdampning af elueringsmiddelblandingen bliver der en rødbrun olie tilbage med et brydningsindeks på n_D^{25} : 1,5815. Udbytte 15 g (48 mmol, 81,1% af det teoretiske).

Fremstilling af 2-anilino-4-formyl-6-cyclopropyl-pyrimidin

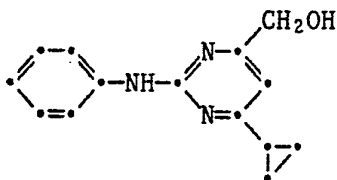


(forb. nr. 2.1)

- 5 12,3 g (39,3 mmol) 2-anilino-4-formyldiethylacetal-6-cyclopropyl-pyrimidin, 4 g (39,3 mmol) koncentreret saltsyre og 75 ml vand opvarmes under intensiv omrøring i 14 timer ved 50°C og omrøres efter tilsætning af 2 g (19,6 mmol) koncentreret saltsyre i yderligere 24 timer ved
- 10 denne temperatur. Efter afkøling til stuetemperatur sættes der til den beige farvede suspension 50 ml ethylacetat, og blandingen indstilles neutralt med 7 ml 30%'s natriumhydroxidopløsning. Ethylacetatopløsningen fraskilles, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsnings-
- 15 midlet afdampes. Til rensning omkrystalliseres det brunligt farvede faste stof i nærværelse af aktivt kul fra 20 ml isopropanol. De gullige krystaller smelter ved 112-114°C. Udbytte 7,9 g (33 mmol, 84% af det teoretiske).

Eksempel 2

- 20 Fremstilling af 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin



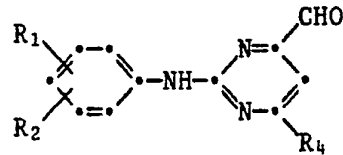
(forb. nr. 1.48)

Til 14,1 g (59 mmol) 2-anilino-4-formyl-6-cyclopropylpyrimidin i 350 ml ansolut methanol sættes i løbet af 15 minutter portionsvis under omrøring ved stuetemperatur 2,3
5 g (60 mmol) natriumborhydrid, hvorved reaktionsblandings temperatur stiger til 28°C under hydrogenudvikling. Efter 4 timers forløb syrnes blandingen ved dråbevis tilsætning af 10 ml koncentreret saltsyre, der tilsættes dråbevis 120 ml 10%'s natriumhydrogencarbonatopløsning, og
10 til slut fortyndes blandingen med 250 ml vand. Det udskilte bundfald frafiltreres, tørres, opløses næsten fuldstændigt i varmen i 600 ml diethylether, behandles med aktivt kul og filtreres. Det klare filtrat koncentreres, indtil det bliver uklart, fortyndes med petroleumsether,
15 og det lysegule krystalpulver frafiltreres. Smp. 123-125°C. Udbytte: 10,8 g (44,8 mmol, 75,9% af det teoretiske).

I følgende tabel nævnes eksempler på mellemprodukter ifølge den foreliggende opfindelse.

Tabel

Forbindelser med formelen



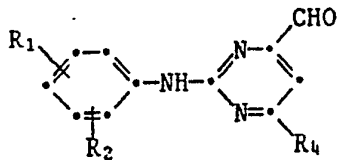
Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₄	Fysisk konstant
2.1	H	H		Smp. 112-114°C
2.2	H	H		Smp. 123-127°C
2.3	H	H		Smp. 87-90°C
2.4	4-Cl	H		
2.5	H	H		Smp. 128-132°C
2.6	3-F	H		
2.7	4-F	H		

P A T E N T K R A V

2-Anilino-4-formyl-pyrimidinforbindelser,
ved, at de har den almene formel

kendetegnet

5



(XXI)

hvor i R₁ og R₂ hver for sig betyder hydrogen, halogen,
 C(1-3)-alkyl, C(1-2)-halogenalkyl, C(1-3)-alkoxy eller
 C(1-3)-halogenalkoxy, og R₄ betyder C(3-6)-cycloalkyl
 eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens
 10 eller forskelligt substitueret C(3-6)-cycloalkyl.

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendetegnet ved, at
 R₁ og R₂ betyder hydrogen, og R₄ betyder cyclopropyl.