

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) PATENTSKRIFT

(11) 168598 B1

(21) Patentansøgning nr.: 5362/88

(51) Int.Cl.5

C 07 D 239/42

(22) Indleveringsdag: 27 sep 1988

A 01 N 43/54

(41) Alm. tilgængelig: 29 mar 1989

// C 07 D 239/30

C 07 D 239/38

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 02 maj 1994

(86) International ansøgning nr.: -

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

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

(72) Opfinder: Adolf *Hubele; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

(54) 2-Anilino-pyrimidinforbindelser, fremgangsmåde til fremstilling deraf, middel med insekticid og fungicid virkning indeholdende disse forbindelser, fremgangsmåde til fremstilling af midlet samt fremgangsmåde til bekæmpelse eller forebyggelse af angreb af skadelige insekter eller fytopatogene fungi

(56) Fremdragne publikationer

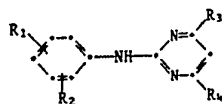
EP offentl.skr.nr. 224339

Andre publikationer: DD patent nr. 151404

(57) Sammendrag:

5362-88

Forbindelser med formlen



(I)

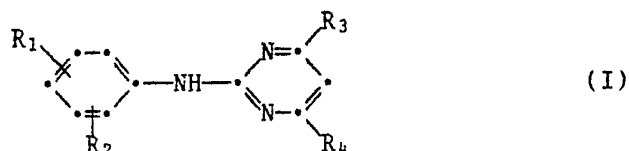
hvori R₁ og R₂ hver for sig er H, halogen, alkyl, halogenalkyl, alkoxy eller halogenalkoxy, R₃ er H, alkyl, eller med halogen, hydroxy eller cyano substitueret alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl, og R₄ er cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cycloalkyl, fremstilles på kendt måde.

Forbindelserne I har værdifulde mikrobicide og insekticide egenskaber.

DK 168598 B1

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 2-anilino-pyrimidinforbindelser. Opfindelsen angår endvidere fremstillingen af disse forbindelser samt insekticide og fungicide midler, der som aktivt stof indeholder mindst én af disse forbindelser. Opfindelsen angår ligeledes fremstillingen af midlerne samt en fremgangsmåde til bekæmpelse eller forebyggelse af skadelige insekters og fytopatogene fungus angreb på kulturplanter.

10 2-Anilino-pyrimidinforbindelserne ifølge opfindelsen har 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 hydrogen, C(1-4)-alkyl, eller med halogen, hydroxy eller cyano substitueret C(1-4)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl, 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 er syre-additionssalte og metalsaltkomplekser deraf.

Ved alkyl selv eller som bestanddel af en anden substituent, såsom halogenalkyl, alkoxy eller halogenalkoxy, skal afhængigt af antallet af anførte carbonatomer eksempelvis forstås methyl, ethyl, propyl, butyl, samt isomererne deraf, såsom f.eks. isopropyl, isobutyl, tert-butyl eller sek-butyl. 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 ,

CH₂CH₂Br, C₂Cl₅, CHBr, CHBrCl etc., fortrinsvis CF₃.
Cycloalkyl betyder afhængigt af antallet af anførte carbonatomer f.eks. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl
5 eller cyclohexyl.

N-Pyrimidinylanilinforbindelser er kendte forbindelser. Således beskrives i offentliggjort EP-patentansøgning nr. 0.224.339 og DD-patentskrift nr. 151.404 forbindelser, der har en N-2-pyrimidinylanilinstruktur, og som er virksomme
10 over for planteskadelige fungi. De kendte forbindelser har dog hidtil ikke til fulde kunnet opfylde de fordringer, der i praksis er blevet stillet til dem, og de er ikke kendt for at have insekticid virkning. De omhandlede forbindelser med formlen I adskiller sig på karakteristisk
15 måde fra de kendte forbindelser ved, at de indeholder mindst én cycloalkylgruppe og andre substituentter i anilinopyrimidin-strukturen. Som følge heraf udviser 2-anilino-pyrimidinforbindelserne ifølge opfindelsen en uventet høj fungicid virkning samt tillige insekticid
20 virkning, hvilket illustreres nærmere i det følgende.

Forbindelserne med formlen I er ved stuetemperatur stabile olier, harpikser eller faste stoffer, der udmærker sig ved at have værdifulde mikrobicide egenskaber. De kan anvendes inden for agrarsektoren eller beslægtede områder præventivt og kurativt til bekæmpelse af planteskadelige mikroorganismer. De omhandlede aktive stoffer med formlen I udmærker sig i et snævert anvendelseskoncentrationsområde ved ikke blot at være særdeles insekticid og fungicid virksomme, men også ved at have en særdeles god planteformlignelighed.
25
30

Opfindelsen angår både de frie forbindelser med formlen I og tillige syreadditionssalte deraf med uorganiske og organiske syrer samt komplekser deraf med metalsalte.

Salte ifølge opfindelsen er især additionssalte med uskadelige uorganiske eller organiske syrer, eksempelvis hy-

35

drogenhalogenidsyrer, f.eks. hydrogenchloridsyre, hydrogenbromidsyre eller hydrogeniodidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, phosphorsyring, salpetersyre, eller organiske
5 syrer, såsom eddikesyre, trifluoreddikesyre, trichloreddikesyre, propionsyre, glycolsyre, thiocyanisyre, mælkesyre, ravsyre, citronsyre, benzoesyre, kanelsyre, oxalsyre, myresyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, methansulfonsyre, salicylsyre, p-aminosalicylsyre, 2-phenoxy-
10 benzoesyre, 2-acetoxybenzoesyre eller 1,2-naphthalendisulfonsyre.

Metalsaltkomplekser med formlen I består af det grundliggende organiske molekyle og et uorganisk eller organisk metalsalt, f.eks. halogeniderne, nitraterne, sulfaterne,
15 phosphaterne, acetaterne, trifluoracetaterne, trichloracetaterne, propionaterne, tartraterne, sulfonaterne, salicylaterne, benzoaterne etc. af grundstofferne fra anden hovedgruppe i det periodiske system, såsom calcium og magnesium, og fra tredje og fjerde hovedgruppe, såsom
20 aluminium, tin eller bly, samt fra første til ottende sidegruppe, såsom chrom, mangan, jern, cobalt, nikkel, kobber, zink etc. Der foretrækkes sidegruppegrundstofferne i fjerde periode. Metallerne kan foreligge i de forskellige mulige valenser. Metalkomplekserne kan være
25 en- eller flerkernede, dvs. de kan indeholde en eller flere organiske molekyldele som ligander.

En vigtig gruppe af plantefungicider og insekticider udgøres af de forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 betyder hydrogen.

30 En særlig gruppe udgøres af følgende forbindelser med formlen I, hvori 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 hydrogen, C(1-4)-alkyl eller med halogen eller cyano substitueret C(1-4)-
35 alkyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl

eller halogen substitueret C(3-6)-cycloalkyl.

Følgende grupper af aktive stoffer foretrækkes på grund af deres udprægede mikrobicide, især plantefungicide, 5 aktivitet:

Gruppe 1a:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, brom, methyl, ethyl, halogenmethyl, methoxy, ethoxy eller halogenmethoxy, R_3 10 betyder hydrogen, methyl, med fluor, chlor, brom eller cyano substitueret methyl, ethyl, med fluor, chlor, brom eller cyano substitueret ethyl, n-propyl eller sek-butyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl, fluor, chlor eller brom substitueret C(3-6)-cycloalkyl.

15 Blandt de ovenfor anførte forbindelser udgøres en særligt foretrukken gruppe af de forbindelser, hvori $R_1 = R_2 =$ hydrogen (= gruppe 1aa).

Gruppe 1b:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver for sig 20 betyder hydrogen, chlor, brom, methyl, ethyl, trifluor-methyl, methoxy, ethoxy eller difluormethoxy, R_3 betyder hydrogen, methyl, med fluor, chlor eller cyano substitueret methyl, ethyl eller n-propyl, og R_4 betyder C(3-5)-cycloalkyl eller med methyl eller chlor substitueret 25 C(3-5)-cycloalkyl.

Blandt de ovenfor anførte forbindelser udgøres en særligt foretrukken gruppe af de forbindelser, hvori $R_1 = R_2 =$ hydrogen (= gruppe 1bb).

Gruppe 1c:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, chlor, methyl, methoxy, ethoxy eller
5 trifluormethyl, R_3 betyder hydrogen, methyl, ethyl eller trifluormethyl, og R_4 betyder cyclopropyl eller med methyl eller chlor substitueret cyclopropyl.

Blandt de ovenfor anførte forbindelser udgøres en særligt foretrukken gruppe af de forbindelser, hvori $R_1 = R_2 =$
10 hydrogen (= gruppe 1cc).

Gruppe 1d:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 betyder hydrogen, R_2 og R_3 hver for sig betyder hydrogen eller methyl, og R_4 betyder cyclopropyl eller med methyl substitueret
15 cyclopropyl.

Gruppe 2a:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, halogen, C(1-2)-alkyl, halogenmethyl, C(1-2)-alkoxy eller C(1-2)-halogenalkoxy, R_3 betyder
20 hydrogen, C(1-4)-alkyl, med halogen eller hydroxy substitueret C(1-2)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller
25 forskelligt substitueret C(3-4)-cycloalkyl.

Blandt de ovenfor anførte forbindelser udgøres en særligt foretrukken gruppe af de forbindelser, hvori $R_1 = R_2 =$ hydrogen (= gruppe 2aa).

Gruppe 2b:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, brom, methyl, trifluor-
5 methyl, methoxy eller difluormethoxy, R_3 betyder hydrogen, C(1-3)-alkyl, med halogen eller hydroxy substitueret C(1-2)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitu-
10 eret cyclopropyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-4)-cycloalkyl.

Blandt de ovenfor anførte forbindelser udgøres en særligt foretrukken gruppe af de forbindelser, hvori $R_1 = R_2 =$ hydrogen (= gruppe 2bb).

15 Gruppe 2c:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, methyl, trifluormethyl, methoxy eller difluormethoxy, R_3 betyder hydrogen, C(1-3)-alkyl, med halogen eller hydroxy substitueret
20 C(1-2)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-4)-cycloalkyl.

25 Blandt de ovenfor anførte forbindelser udgøres en særligt foretrukken gruppe af de forbindelser, hvori $R_1 = R_2 =$ hydrogen (= gruppe 2cc).

Gruppe 2d:

Forbindelser med formlen I, hvori R_1 og R_2 betyder
30 hydrogen, R_3 betyder C(1-3)-alkyl, med fluor, chlor, brom eller hydroxy substitueret methyl, cyclopropyl, med

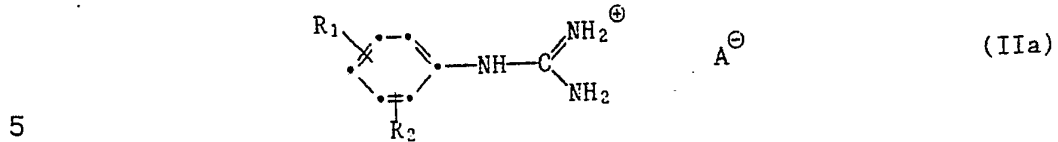
methyl, fluor, chlor eller brom substitueret cyclopropyl, og R₄ betyder C(3-4)-cycloalkyl eller med methyl og/eller fluor, chlor eller brom op til tre gange ens eller
5 forskelligt substitueret C(3-4)-cycloalkyl.

Blandt de særligt foretrukne enkeltforbindelser kan eksempelvis nævnes:

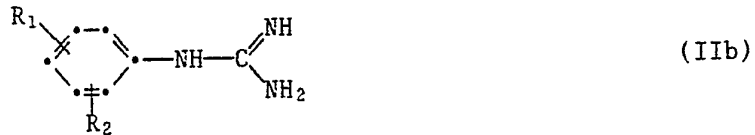
- 2-phenylamino-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin
(forb. nr. 1.1)
- 10 2-phenylamino-4-ethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin
(forb. nr. 1.6)
- 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyrimidin
(forb. nr. 1.14)
- 2-phenylamino-4,6-bis(cyclopropyl)pyrimidin
15 (forb. nr. 1.236)
- 2-phenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin
(forb. nr. 1.48)
- 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin
(forb. nr. 1.59)
- 20 2-phenylamino-4-hydroxymethyl-6-(2-methylcyclopropyl)-
pyrimidin (forb. nr. 1.13)
- 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-fluorcyclopropyl)-pyrimidin
(forb. nr. 1.66)
- 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-chlorcyclopropyl)-pyrimidin
25 (forb. nr. 1.69)
- 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-difluorcyclopropyl)-pyrimidin
(forb. nr. 1.84)
- 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-(2-fluorcyclopropyl)-pyr-
imidin (forb. nr. 1.87)
- 30 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-(2-chlorcyclopropyl)-pyr-
imidin (forb. nr. 1.94)
- 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyr-
imidin (forb. nr. 1.108)
- 2-phenylamino-4-ethyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyrimidin
35 (forb. nr. 1.131)
- 2-(p-fluorphenylamino)-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin
(forb. nr. 1.33).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af forbindelserne med formlen I er ejendommelig ved, at man

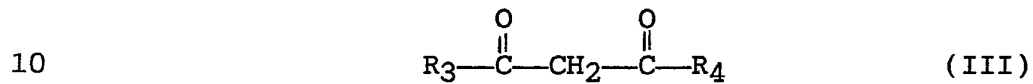
1) omsætter et phenylguanidinsalt med formlen



eller den tilgrundliggende guanidin med formlen



med en diketon med formlen



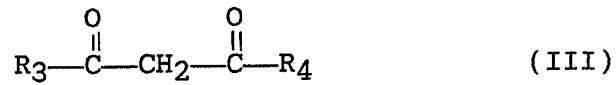
uden opløsningsmiddel eller i et aprotisk, fortrinsvis i et protisk opløsningsmiddel, ved temperaturer på mellem 60 og 160°C, fortrinsvis mellem 60 og 110°C, eller

2) i en flertrinsfremgangsmåde:

15 2.1) omsætter urinstof med formlen



med en diketon med formlen



i nærværelse af en syre i et indifferert opløsningsmiddel
 5 ved temperaturer på mellem 20 og 140°C, fortrinsvis mellem
 20 og 40°C, og cycliserer til dannelse af en pyrimidin-
 forbindelse med formlen



og

10 2.2) ombytter OH-gruppen i den dannede forbindelse (V)
 med Hal ved omsætning med et overskud af POHal₃ i nærvæ-
 relse eller fravær af et opløsningsmiddel ved temperatu-
 rer på 50-110°C, fortrinsvis ved tilbagesvalingstempera-
 turen for POHal₃, til dannelse af en forbindelse med
 15 formlen



hvor Hal i den ovenfor anførte formel betyder halogen,
 især chlor eller brom, og

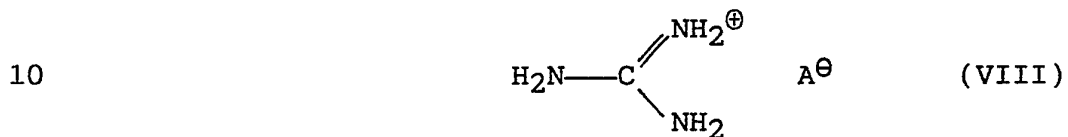
20 2.3) omsætter den dannede forbindelse med formlen VI med
 en anilinformbindelse med formlen



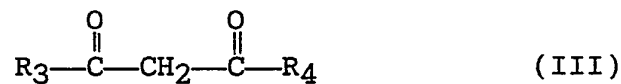
ved en temperatur mellem 60 og 120 °C, fortrinsvis
 80-100°C, afhængigt af fremgangsmådebetingelserne enten

- a) i nærværelse af en protonacceptor, såsom den overskydende anilinformbindelse med formlen VII eller en uorganisk base, med eller uden opløsningsmiddel eller
- 5 b) i nærværelse af en syre i et indifferent opløsningsmiddel, eller
- 3) i en totrinsfremgangsmåde:

3.1) cycliserer et guanidinsalt med formlen

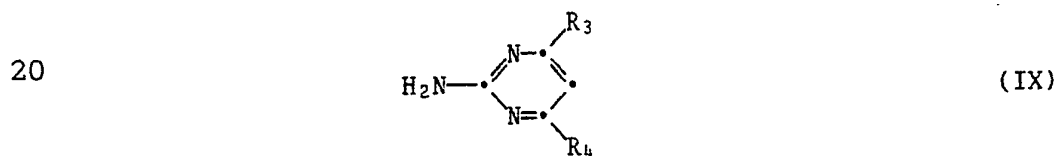


med en diketon med formlen



- 15 a) uden opløsningsmiddel ved temperaturer på 100-160°C, fortrinsvis 120-150°C, eller
- b) i et indifferent opløsningsmiddel ved temperaturer på 30-140°C, fortrinsvis 60-120°C,

til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formlen



og

3.2) omsætter den dannede forbindelse med formlen IX med en forbindelse med formlen



under fraspaltning af HY i nærværelse af en protonacceptor i aprotiske opløsningsmidler ved temperaturer på 30-140°C, fortrinsvis 60-120°C, idet substituenterne R₁ til R₄ i 5 formlerne II til X har de under formlen I anførte betydninger, A[⊖] betyder en syreanion, og Y betyder halogen.

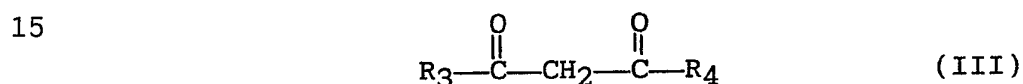
Forbindelserne med formlen (I) kan endvidere fremstilles ved, at man

4) i en flertrinsfremgangsmåde:

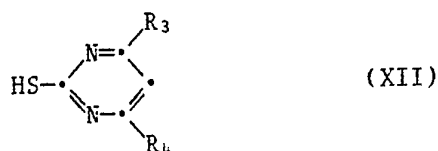
10 4.1.a) omsætter thiourinstof med formlen



med en diketon med formlen



i nærværelse af en syre i et indifferent opløsningsmiddel ved temperaturer på 20-140°C, fortrinsvis 20-60°C, og cycliserer til dannelse af en pyrimidinforbindelse med 20 formlen

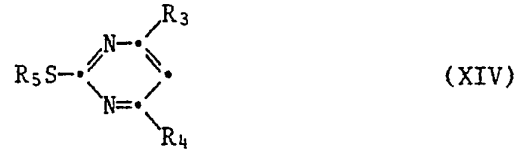


og omsætter alkalimetall- eller jordalkalimetalsaltet deraf med en forbindelse med formlen



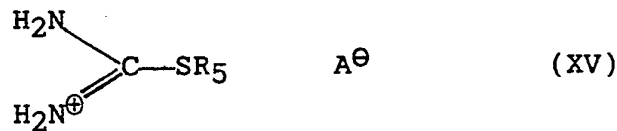
25 hvor R₅ betyder C(1-8)-alkyl eller usubstitueret eller med halogen og/eller C(1-4)-alkyl substitueret benzyl, og

Z betyder halogen, til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formlen



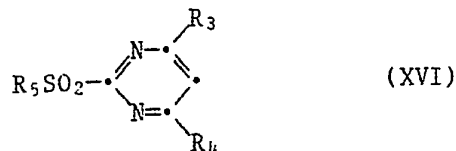
5 eller

b) omsætter et isothiuroniumsalt med formlen



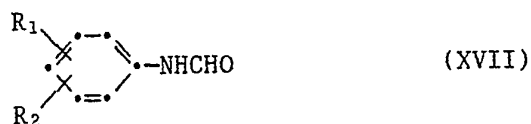
10 med en diketon med formlen III, fortrinsvis i et protisk opløsningsmiddel, ved temperaturer på 20-140°C, fortrinsvis ved 20-80°C til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formlen XIV og

4.2) oxiderer den dannede forbindelse med formlen XIV
15 med et oxidationsmiddel, f.eks. med en persyre, til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formlen



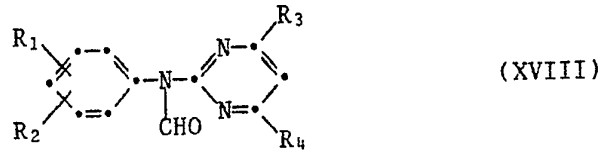
og

4.3) omsætter den dannede forbindelse med formlen XVI med
20 en formylanilin med formlen



i et indifferent opløsningsmiddel i nærværelse af en base som protonacceptor ved temperaturer på mellem -30 og 120°C

til dannelse af en forbindelse med formlen

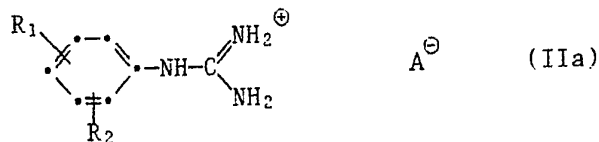


og

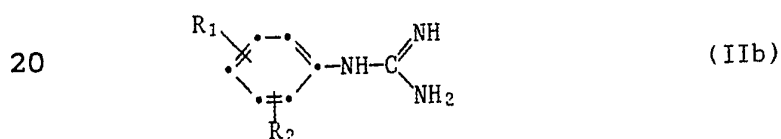
- 5 4.4) hydrolyserer den dannede forbindelse med formlen XVIII i nærværelse af en base, f.eks. et alkalimetallhydroxid, eller en syre, f.eks. et hydrogenhalogenidsyre eller svovlsyre, i vand eller vandige opløsningsmiddelblandinger, såsom vandige alkoholer eller dimethylformamid, 10 ved temperaturer på 10-110°C, fortrinsvis 30-60°C, idet substituenterne R₁ til R₄ i formlerne XI til XVIII har de under formlen I anførte betydninger, A[⊖] betyder en syreanion, og Y betyder halogen.

15 Forbindelser med formlen I, hvori R₃ betyder CH₂OH-gruppen, kan fremstilles under anvendelse af særlige fremgangsmåder, idet man

A1.1) omsætter guanidinsaltet med formlen

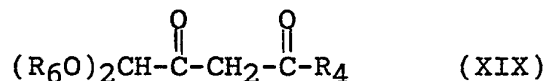


eller guanidinen med formlen

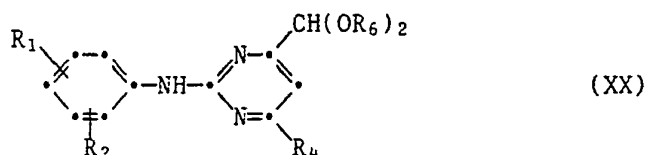


20

med en keton med formelen

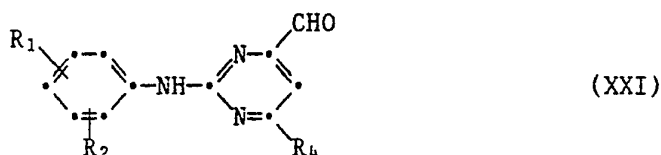


5 hvori R_6 betyder C(1-4)-alkyl, i et protisk opløsningsmiddel eller uden opløsningsmiddel ved temperaturer på 40-160°C, fortrinsvis 60-110°C, til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formelen



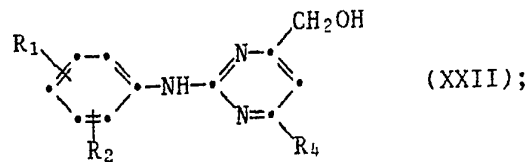
10 og

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



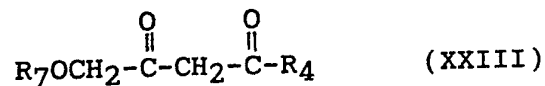
og

20 A1.3) hydrogenerer den dannede forbindelse med formelen XXI med elementær hydrogen under anvendelse af en katalysator eller reducerer med et reduktionsmiddel, såsom natriumborhydrid, til den tilsvarende alkohol med formelen

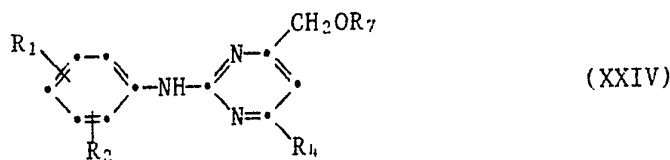


eller

A2.1) omsætter guanidinsaltet med formlen IIa eller
5 guanidinen med formlen IIb med en diketon med formlen



hvor R_7 betyder usubstitueret eller med halogen eller
C(1-4)-alkyl substitueret benzyl, i et protisk opløsnings-
10 middel eller uden opløsningsmiddel ved temperaturer på
40-160°C, fortrinsvis 60-110°C, til dannelse af en
pyrimidinforbindelse med formlen

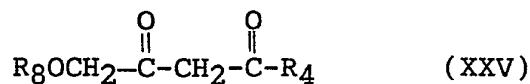


og deri ved

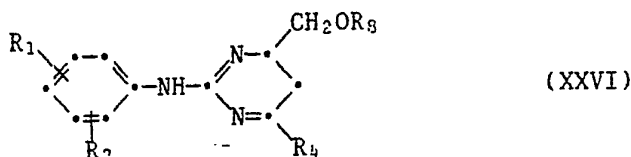
15 A2.2) hydrogenering i et opløsningsmiddel, fortrinsvis et
aprotisk opløsningsmiddel, f.eks. dioxan eller tetrahydro-
furan, med en katalysator, såsom palladium-kul, fortrins-
vis Raney-nikkel, ved temperaturer på 20-90°C, fortrins-
vis 50-90°C, omdanner gruppen CH_2OR_7 til gruppen CH_2OH ,
20 eller

A3.1) omsætter guanidinsaltet med formlen IIa eller

guanidinen med formelen IIb med en diketon med formelen



5 hvori R_3 betyder C(1-6)-alkyl, C(3-6)-alkenyl eller mono-
 substitueret eller med halogen eller C(1-4)-alkyl substi-
 tueret benzyl, i et protisk opløsningsmiddel eller uden
 opløsningsmiddel ved temperaturer på 40-160°C, fortrinsvis
 60-110°C, til dannelselse af en pyrimidinforbindelse med
 10 formelen

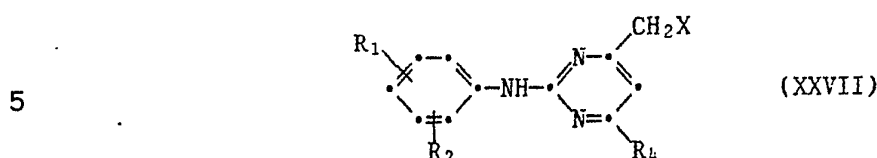


og

A3.2) med den dannede forbindelse med formelen XXVI gen-
 nemfører en etherspaltning med en hydrogenhalogenidsyre,
 15 fortrinsvis hydrogenbromidsyre, eller en Lewissyre, såsom
 aluminiumhalogenid (f.eks. $AlCl_3$) eller borhalogenid
 $B(Hal)_3$ (f.eks. BBr_3 eller BCl_3) i aprotiske opløsnings-
 midler, f.eks. carbonhydrider, eller halogencarbonhydri-
 der, ved temperaturer fra -80 til 30°C, fortrinsvis -70
 20 til 20°C.

Forbindelser med formelen I, hvori R_3 betyder CH_2Hal -
 gruppen, kan fremstilles ved, at man omsætter en
 forbindelse med formelen XXII med phosphorhalogenid eller
 thionylhalogenid i nærværelse af tertiære baser, f.eks.
 25 pyridin eller triethylamin, i indifferente opløsnings-
 midler, ved temperaturer på 0 til 110°C, fortrinsvis 0
 til 80°C.

Forbindelser med formelen I, hvori R_3 betyder CH_2F -gruppen, kan fremstilles, idet man omsætter en forbindelse med formelen



hvori X betyder chlor eller brom, med kaliumfluorid, fortrinsvis lyofiliseret kaliumfluorid, i nærværelse af katalytiske mængder af calciumfluorid eller en kroneether, f.eks. 18-krone-6-ether, i aprotiske opløsningsmidler, såsom acetonitril, ved temperaturer på $50-160^\circ\text{C}$ i en trykautoklav.

10

En anden fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formelen I, hvori R_3 betyder CH_2F -gruppen, består i fluorering af en forbindelse med formelen XXII med N,N-diethylaminosvovl-trifluorid (=DAST) i aprotiske opløsningsmidler, såsom dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran eller dioxan, ved temperaturer på $0-100^\circ\text{C}$, fortrinsvis $10-50^\circ\text{C}$.

15

Også i de ovenfor anførte formler XVIII til XXVII har R_1 , R_2 og R_4 den for formelen I anførte betydning.

20

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

I den ovenfor anførte fremgangsmåde anvendes der ved forbindelsen med formelen XV til syreanionen A^\ominus eksempelvis følgende salte: halogenid, sulfat eller hydrogensulfat.

25

Ved halogenid skal der forstås fluorid, chlorid, bromid

eller iodid, fortrinsvis bromid eller chlorid.

Som syrer anvendes især uorganiske syrer, som f.eks. hydrogenhalogenidsyrer, eksempelvis hydrogenfluoridsyre, hydrogenchloridsyre eller hydrogenbromidsyre, samt svovlsyre, phosphorsyre eller salpetersyre. Der kan dog også anvendes egnede organiske syrer, såsom eddikesyre, toluensulfonsyre osv.

Som protonacceptorer kan f.eks. anvendes uorganiske eller organiske baser, såsom f.eks. alkalimetall- eller jordalkalimetallforbindelser, f.eks. hydroxider, oxider eller carbonater af lithium, natrium, kalium, magnesium, calcium, strontium og barium, eller også hydrider, såsom f.eks. natriumhydrid. Som eksempler på organiske baser kan nævnes tertiære aminer, såsom triethylamin, triethylendiamin og pyridin.

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, 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, brombenzen, dichlorbenzen, dibrombenzen, chlortoluen, trichlortoluen, ethere, såsom ethylpropylether, methyltert-butylether, n-butylethylether, di-n-butylether, di-isobutylether, diisoamylether, diisopropylether, anisol, cyclohexylmethylether, diethylether, ethylen-glycoldimethylether, tetrahydrofuran, dioxan, thioanisol, dichlordiethylether, nitrocarbonhydrider, såsom nitromethan, nitroethan, nitrobenzen, chlornitrobenzen, o-nitrotoluen, nitriler, såsom acetonitril, butyronitril, isobutyronitril, benzonitril, m-chlorbenzonitril, alpha-

tiske eller cycloaliphatiske carbonhydrider, såsom heptan, hexan, octan, nonan, cymol, benzinfraktionerne inden for et kogepunktsinterval på fra 70 til 190°C, cyclohexan, 5 methylcyclohexan, decalin, petroleumsether, ligroin, trimethylpentan, såsom 2,3,3-trimethylpentan, estere, såsom ethylacetat, acetethylacetat, isobutylacetat, amider, f.eks. formamid, methylformamid, dimethylformamid, ketoner, såsom acetone, methylethylketon, alkoholer, især lavere aliphatiske alkoholer, såsom f.eks. 10 methanol, ethanol, n-propanol, iso-propanol, samt isomererne af butanoler, eventuelt også vand. Også blandinger af de nævnte opløsnings- og fortyndingsmidler kan anvendes.

15 Syntesefremgangsmåder svarende til de ovenfor anførte fremstillingsfremgangsmåder er beskrevet i litteraturen.

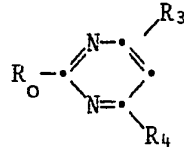
Som eksempler derpå kan nævnes følgende skrifter:

- Fremgangsmåde 1: A. Kreutzberger og J. Gillessen, J.Heterocyclic Chem., 22, 101 (1985).
- 20 Fremgangsmåde 2, trin 2.1: O. Stark, Ber.Dtsch.Chem.Ges., 42, 699 (1909), J. Hale, J.Am.Chem.Soc., 36, 104 (1914), G.M. Kosolapoff, J.Org.Chem., 26, 1895 (1961).
Trin 2.2: St.Angerstein, Ber.Dtsch.Chem.Ges., 34, 3956 (1901), G.M. Kosolapoff, J.Org.Chem., 26, 1895 (1961).
- 25 Trin 2.3: M.P.V. Boarland og J.F.W. McOmie, J.Chem.Soc. 1951, 1218, T. Matsukawa og K. Shirakuwa, J.Pharm.Soc. Japan 71, 933 (1951), Chem.Abstr. 46, 4549 (1952).
- Fremgangsmåde 3: A. Combes og C. Combes, Bull.Soc.Chem. (3), 7, 791 (1892), W.J. Hale og F.C. Vibrans, J.Am.Chem. 30 Soc. 40, 1046 (1918).

Følgende forbindelser, der anvendes som mellemprodukter ved fremstillingen af forbindelserne med formlen I, er

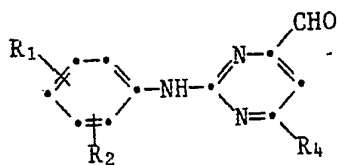
hidtil ukendte forbindelser:

1) Forbindelser med formlen



5 hvori R₀ betyder halogen eller R₅SO₂⁻, R₃ betyder hydrogen, C(1-4)-alkyl, eller med halogen, hydroxy eller cyano substitueret C(1-4)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl, R₄ betyder C(3-6)-
 10 cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-6)-cycloalkyl, og R₅ betyder C(1-8)-alkyl eller usubstitueret eller med halogen og/eller C(1-4)-alkyl substitueret benzyl. Som halogensubstituent R₀ foretrækkes chlor og
 15 brom.

2) Forbindelser med formlen



(XXI)

20 hvori 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, R₄ betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl og/eller halogen op til højst tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-6)-cycloalkyl.

Det har nu overraskende vist sig, at forbindelser med

formlen I har et til praktiske behov særdeles gunstigt biocidt spektrum til bekæmpelse af både insekter og fytopatogene fungi. De har særdeles gunstige kurative, 5 præventive og især systemiske egenskaber og kan anvendes til beskyttelse af talrige kulturplanter. Med de aktive stoffer med formelen I kan man bekæmpe eller udrydde nævnte skadelige organismer, der optræder på planter eller 10 plantedele (frugter, blomster, løvværk, stængler, knolde, rødder) i forskellige nyttekulturer, idet også senere tilvoksende plantedele er beskyttet mod f.eks. fytopatogene svampe.

Forbindelser med formelen I er virksomme mod f.eks. fytopatogene svampe hørende til følgende klasser: Fungi 15 imperfecti (især Botrytis, endvidere Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora og Alternaria), Basidiomyceter (f.eks. Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Endvidere er de virksomme mod svampe hørende til klassen Ascomyceter (f.eks. Venturia og Erysiphe, 20 Podospaera, Monilinia, Uncinula) og Oomyceter (f.eks. Phytophthora, Pythium, Plasmopara). Forbindelserne med formelen I kan endvidere anvendes som bejdsemiddel til behandling af planteforneringsmateriale (frugter, knolde, korn) og plantestiklinger til beskyttelse mod svampeinfek- 25 tioner samt mod i jorden optrædende fytopatogene svampe. Forbindelserne med formelen I er desuden virksomme mod skadelige insekter, f.eks. mod organismer, der er skadelige over for korn, især ris.

Midlet ifølge opfindelsen til bekæmpelse eller foreby- 30 ggelse af skadelige insekters og fungus angreb er ejendommeligt ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge opfindelsen sammen med et egnet bæremateriale.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af et 35 middel ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge opfindelsen

blandes grundigt med egnede faste eller flydende tilsætningsstoffer og/eller tensider.

- Endelig er fremgangsmåden ifølge opfindelsen til bekæmpelse eller forebyggelse af skadelige insekters eller fytopatogene fungus angreb på kulturplanter ejendommelig ved, at man som aktivt stof applicerer en 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge opfindelsen på planten, dele af planten eller dens voksested.
- 5
- 10 Som målkulturer for den heri anførte anvendelse gælder indenfor opfindelsens rammer eksempelvis følgende plantearter: kornarter, såsom hvede, byg, rug, havre, ris, majs, sorghum og beslægtede kornarter, roer, såsom sukkerroer og foderroer, kerne-, sten- og bærfrugt, såsom
- 15 æble, pære, blomme, fersken, mandel, kirsebær, jordbær, hindbær og brombær, bælgfrugter, såsom bønner, linser, ærter og soja, oliekulturer, såsom raps, sennep, valmue, oliven, solsikke, kokos, ricinus, kakao og jordnød, agurkeplanter, såsom græskar, agurker og meloner, fiberplanter,
- 20 ter, såsom bomuld, hør, hamp og jute, citrusfrugter, såsom appelsiner, citroner, grapefrugt og mandariner, grøntsagsarter, såsom spinat, hovedsalat, asparges, kålarter, gulerødder, løg, tomater, kartofler og paprika, laurbærplanter, såsom avocado, kanel og kampfer, eller planter,
- 25 såsom tobak, nødder, kaffe, sukkerrør, te, peber, vindruer, humle, banan- og naturkautsjukplanter samt prydplanter.

- Aktive forbindelser med formlen I anvendes sædvanligvis i form af præparater og kan påføres på de arealer eller
- 30 planter, som skal behandles, samtidigt med eller efter påføring af andre aktive stoffer. Disse andre aktive stoffer kan være gødningsmidler, sporelementformidlere eller andre præparater, som påvirker plantevæksten. Det kan også være selektive herbicider, insekticider, fungicider, baktericider, nematodicider, molluscicider eller blandinger
- 35 af flere af disse præparater sammen med eventuelt andre

indenfor formuleringsteknikken almindeligt anvendte bærestoffer, tensider eller andre applikationsfremmende tilsætningsstoffer.

- 5 Egnede bærestoffer og tilsætningsstoffer kan være faste eller flydende og svarer til de i formuleringsteknikken anvendte formålstjenlige stoffer, såsom f.eks. naturlige eller regenererede mineralstoffer, opløsningsmidler, dispergeringsmidler, fugtemidler, hæftemidler, fortykkelsesmidler, bindemidler eller gødningsmidler.

En foretrukken fremgangsmåde til anbringelse af et aktivt stof med formlen I eller et agrokemisk middel, som indeholder mindst ét af de aktive stoffer, er anbringelse på løvværket (løvapplikation). Antallet af applikationer og anvendelsesmængde retter sig således efter angrebsgraden for den tilsvarende fremkalder. De aktive stoffer med formlen I kan imidlertid også via jordoverfladen nå planterne gennem rodnettets (systemisk virkning), idet man vander planternes voksested med en flydende opløsning eller tilføjer jorden forbindelserne i fast form, f.eks. i form af granulater (jordapplikation). I vandriskulturer kan sådanne granulater tilføres den overrislede rismark. Forbindelserne med formlen I kan imidlertid også anbringes på sædekorn (coating), idet man enten vander kornene med et flydende præparat af det aktive stof eller anbringer et lag af et fast præparat på dem.

Forbindelserne med formlen I anvendes til dette formål i uforandret form eller fortrinsvis sammen med de i formuleringsteknikken almindeligt anvendte hjælpemidler. De forarbejdes derfor på kendt måde, f.eks. til emulsionskoncentrater, strygefærdige pastaer, direkte sprøjtbare eller fortyndelige opløsninger, fortyndede emulsioner, sprøjtepulvere, opløselige pulvere, pudderpræparater, granulater eller ved indkapsling i f.eks. polymere stoffer. Anvendelsesfremgangsmåderne, såsom sprøjtning, tågedannelse, forstøvning, udstrøning, udlægning eller

vanding, vælges tillige med midlets art under hensyntagen til de tilstræbte mål og de givne forhold. Gunstige anvendelsesmængder ligger sædvanligvis ved fra 50 g til 5 kg
5 aktivt stof (AS) pr. ha, fortrinsvis fra 100 g til 2 kg AS/ha, især fra 200 g til 600 g AS/ha.

Formuleringerne, dvs. midlerne indeholdende den aktive forbindelse med formlen I og eventuelt et fast eller flydende tilsætningsstof, præparaterne eller sammensætningerne fremstilles på kendt måde, f.eks. ved grundig blanding og/eller formaling af de aktive stoffer med strækemidler, såsom f.eks. med opløsningsmidler, faste bærestoffer og eventuelt overfladeaktive forbindelser (tensider).
10

Som opløsningsmidler kan anvendes aromatiske carbonhydrider, fortrinsvis fraktionerne C₈ til C₁₂, såsom xylenblandinger eller substituerede naphthalener, phthalsyreester, såsom dibutyl- eller dioctylphthalat, aliphatiske carbonhydrider, såsom cyclohexan eller paraffiner, alkoholer og glycoler samt ethere og estere deraf, såsom ethanol, ethylenglycol, ethylenglycolmonomethyl- eller ethyl-
20 ether, ketoner, såsom cyclohexanon, stærkt polære opløsningsmidler, såsom n-methyl-2-pyrrolidon, dimethylsulfoxid eller dimethylformamid, samt eventuelt epoxideret planteolie, såsom epoxideret kokosolie eller sojaolie,
25 eller vand.

Som faste bærestoffer, f.eks. til pudderpræparater og dispergerbare pulvere, anvendes i reglen naturligt stencmel, såsom calcit, talkum, kaolin, montmorillonit eller attapulgit. Til forbedring af de fysiske egenskaber kan
30 der også tilsættes højdispers kiselsyre eller højdispers absorberende polymeriser. Som kornformede, absorberende granulærbærematerialer kan anvendes sådanne af den porøse type, såsom f.eks. pimpsten, teglbrud, sepiolit eller bentionit, og som ikke-absorberende bærematerialer
35 kan eksempelvis anvendes calcit eller sand. Desuden kan der anvendes et stort antal forgranulerede materialer af

uorganisk eller organisk natur, såsom især dolomit eller findelte planterester.

Særligt fordelagtige applikationsfremmende tilsætnings-
5 stoffer, der kan medføre en stærkt reduceret anvendelses-
mængde, er endvidere naturlige (dyriske eller vegetabil-
ske) eller syntetiske phospholipider fra rækken af cephal-
iner og lecithiner, der eksempelvis fås fra sojabønner.

Som overfladeaktive forbindelser kan man alt efter arten
10 af det aktive stof med formlen I, som skal formuleres,
anvende ikke-ionogene, kat- og/eller anionaktive tensider
med gode emulgerings-, dispergerings- og befugtningsegen-
skaber. Ved tensider forstås også tensidblandinger.

Egnede anioniske tensider kan være såvel såkaldte vand-
15 opløselige sæber som vandopløselige syntetiske overfla-
deaktive forbindelser.

Som sæber kan eksempelvis anvendes alkalimetal-, jord-
alkalimetal- eller eventuelt substituerede ammoniumsalte
af højere fedtsyrer [C(10-22)], som f.eks. Na- eller
20 K-saltene af olie- eller stearinsyre, eller af naturlige
fedtsyreblandinger, der eksempelvis kan udvindes fra
kokosolie eller talgolie. Endvidere kan der anvendes
fedtsyre-methyl-laurinsalte.

Ofte anvendes imidlertid dog såkaldte syntetiske tensider,
25 især alkansulfonater, fedtalkoholsulfater, sulfonerede
benzimidazolderivater eller alkylsulfonater.

Fedtalkoholsulfonaterne eller fedtalkoholsulfaterne
foreligger i reglen som alkalimetal-, jordalkalimetal-
eller eventuelt substituerede ammoniumsalte og indeholder
30 en alkylgruppe på 8-22 C-atomer, idet alkyl også omfatter
alkyldelen af acylgrupper, f.eks. Na- eller Ca-saltet af
ligninsulfonsyre, af dodecylsvovlsyreester eller af en af
naturlige fedtsyrer fremstillet fedtalkoholsulfatblan-

ding. Hertil hører også saltene af svovlsyreestrene og sulfonsyrerne af fedtalkohol-ethylenoxid-addukter. De sulfonerede benzimidazolderivater indeholder fortrinsvis
5 2-sulfonsyregrupper og en fedtsyregruppe med 8-22 C-atomer. Alkylarylsulfonater er f.eks. Na-, Ca- eller triethanolaminsaltene af dodecylbenzensulfonsyre, af dibutyl-naphthalensulfonsyre eller af et naphthalensulfonsyre-formaldehydkondensationsprodukt.

10 Der kan endvidere også anvendes tilsvarende phosphater, f.eks. salte af phosphorsyreesteren af et p-nonylphenol-(4-14)-ethylenoxid-addukt.

Som ikke-ioniske tensider anvendes i første række polyglycoletherderivater af aliphatiske eller cycloaliphatiske
15 alkoholer, mættede eller umættede fedtsyrer og alkylphenoler, som kan indeholde 3-30 glycolethergrupper og 8-20 C-atomer i den (aliphatiske) carbonhydridgruppe og 6-18 C-atomer i alkylgruppen i alkylphenolerne.

Andre egnede ikke-ioniske tensider er de vandopløselige
20 polyethylenoxid-addukter af polypropylenglycol, ethylen-diaminopolypropylenglycol og alkylpolypropylenglycol med 1-10 carbonatomer i alkylkæden indeholdende 20-250 ethylenglycolethergrupper og 10-100 propylenglycolethergrupper. De nævnte forbindelser indeholder sædvanligvis 1-5
25 ethylenglycolenheder pr. propylenglycolenhed.

Som eksempler på ikke-ioniske tensider kan nævnes nonylphenolpolyethoxyethanoler, ricinusoliepolyglycolethere, polypropylen-polyethylenoxid-addukter, tributylphenoxy-polyethylenethanol, polyethylenglycol og octylphenoxy-poly-
30 ethoxyethanol.

Endvidere kan der anvendes fedtsyreestere af polyoxyethylensorbitan, såsom polyoxyethylensorbitan-trioleat.

De kationiske tensider er først og fremmest kvaternære ammoniumsalte, der som N-substituent indeholder mindst én alkylgruppe med 8-22 C-atomer, og som yderligere substituent indeholder lavere, eventuelt halogenerede alkyl-, benzyl- eller lavere hydroxyalkylgrupper. Saltene foreligger fortrinsvis som halogenider, methylsulfater eller ethylsulfater, f.eks. stearyltrimethylammoniumchlorid eller benzyldi(2-chlorethyl)-ethylammoniumbromid.

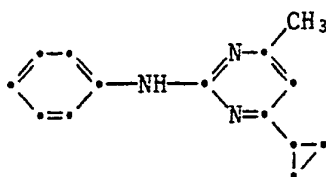
Andre indenfor formuleringsteknikken almindeligt anvendte tensider er kendte for fagmanden eller er beskrevet i den pågældende faglitteratur.

Midlerne indeholder i reglen 0,1-99%, især 0,1-95% aktivt stof med formlen I, 99,9-1%, især 99,9-5% af et fast eller flydende tilsætningsstof og 0-25%, især 0,1-25% tensid.

Medens der som handelsvare foretrækkes et koncentreret middel, anvender slutforbrugeren i reglen et fortyndet middel.

Midlerne kan også indeholde andre tilsætninger, såsom stabilisatorer, antiskummidler, viskositetsregulerende midler, bindemidler, klæbemidler samt gødningsmidler og andre aktive stoffer til opnåelse af specielle effekter.

Opfindelsen illustreres nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.

1. FremstillingseksemplerEksempel 1.15 Fremstilling af 2-phenylamino-4-methyl-6-cyclopropyl-
pyrimidin

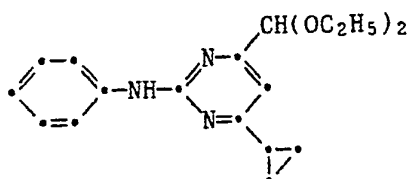
(forb. nr. 1.1)

10 g (51 mmol) phenylguanidin-hydrogencarbonat og 9,7 g (77 mmol) 1-cyclopropyl-1,3-butandion opvarmes under omrøring i 6 timer til 110°C, hvorved der sker en carbon-

10 dioxidudvikling, som aftager med tiltagende reaktionstid. Efter afkøling til stuetemperatur sættes der til den mørkebrune emulsion 50 ml diethylether. Blandingen vaskes med 2 x 20 ml vand, tørres over natriumsulfat og filtre-

15 res, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageblevne mørkebrune olie (= 13,1 g) renses søjlekromatografisk over kiselgel (diethylether/toluen: 5:3). Efter afdampning af elueringsmiddelblandingen bringes den brune olie til kry-

20 stallisation og omkrystalliseres fra diethylether/petroleumsether ved en temperatur på 30-50°C. Der fås lysebrune krystaller. Smeltepunkt: 67-69°C, udbytte: 8,55 g (38 mmol) (= 74,5% af det teoretiske).

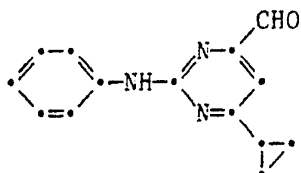
Eksempel 1.2Fremstilling af 2-anilino-4-formyldiethylacetal-6-cyclo-
propyl-pyrimidin

25

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 elueringsmiddelblanding 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).

Eksempel 1.3

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



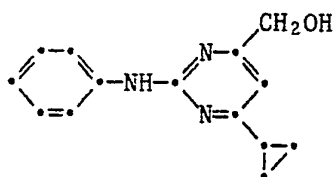
(forb. nr. 2.1)

20 12,3 g (39,3 mmol) 2-anilino-4-formyldiethylacetat-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 25 denne temperatur. Efter afkøling til stuetemperatur sættes der til den beigefarvede suspension 50 ml ethylacetat, og blandingen indstilles neutralt med 7 ml 30%'s natriumhydroxidopløsning. Ethylacetatopløsningen fraskilles, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. Til rensning omkrystalliseres det 30 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 1.4

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



(forb. nr. 1.48)

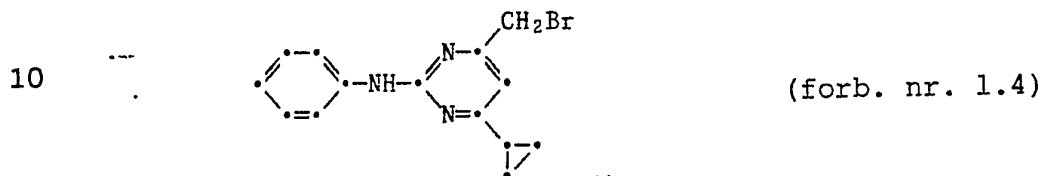
a) Til 14,1 g (59 mmol) 2-anilino-4-formyl-6-cyclopropyl-pyrimidin i 350 ml ansolut methanol sættes i løbet af 15
 10 minutter portionsvis under omrøring ved stuetemperatur 2,3 g (60 mmol) natriumborhydrid, hvorved reaktionsblandings temperaturen stiger til 28°C under hydrogenudvikling. Efter 4 timers forløb syres blandingen ved dråbevis tilsætning af 10 ml koncentreret saltsyre, der tilsættes
 15 dråbevis 120 ml 10%'s natriumhydrogencarbonatopløsning, og 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,
 20 indtil det bliver uklart, fortyndes med petroleumsether, og det lysegule krystalpulver frafiltreres. Smp. 123-125°C. Udbytte: 10,8 g (44,8 mmol, 75,9% af det teoretiske).

b) 5,9 g (23 mmol) 2-anilino-4-methoxymethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin, fremstillet ud fra phenylguanidin og
 25 1-cyclopropyl-4-methoxy-1,3-butadion, opløses i 200 ml dichlormethan og afkøles til -68°C. Til den laksefarvede opløsning sættes dråbevis langsomt under intensiv omrøring 6,8 g (27 mmol) bortribromid i løbet af 1/2 time, hvorpå
 30 afkølingsbadet fjernes, og der omrøres endnu i 2 timer ved

stuetemperatur. Efter tilsætning af 150 g isvand frafiltreres det udskilte råprodukt og omkrystalliseres fra methanol under anvendelse af aktivt kul. De lysegule 5 krystaller smelter ved 124-126°C. Udbytte: 4,7 g (19,5 mmol, 84,7% af det teoretiske).

Eksempel 1.5

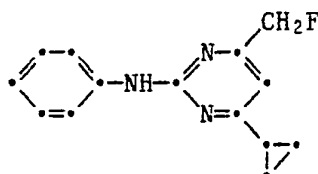
Fremstilling af 2-phenylamino-4-brommethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin



Til 12 g (50 mmol) 2-phenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin og 0,4 g (50 mmol) pyridin i 350 ml diethylether sættes dråbevis i løbet af 1/2 time 15,6 g (75 mmol) thionylbromid i 50 ml diethylether under omrøring. Efter 2 timers omrøring ved stuetemperatur tilsættes 15 endnu en gang 0,4 g (50 mmol) pyridin, og blandingen opvarmes i 5 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling til stuetemperatur tilsættes 200 ml vand, og ved dråbevis tilsætning af 140 ml mættet natriumhydrogencarbonatop- 20 løsning indstilles pH-værdien på 7. Efter fraskillelse vaskes diethyletherfasen med 2 x 100 ml vand, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageblevne brune olie renses søjlekromatografisk over kiselgel (toluen/chloroform/diethylether/petro- 25 leumsether (kp. 50-70°C): 5:3:1:1). Efter afdampning af elueringsmiddelblandingen fortyndes den gule olie med diethylether/petroleumsether (kp. 50-70°C) og bringes til krystallisation i kulden. Det gule krystalpulver smelter ved en temperatur på mellem 77,5 og 79,5°C. Udbytte: 9,7 g 30 (32 mmol, 64% af det teoretiske).

Eksempel 1.6Fremstilling af 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin

5



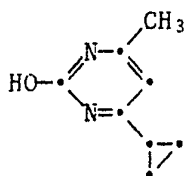
(forb. nr. 1.59)

a) 3,9 g (12,8 mmol) 2-phenylamino-4-brommethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin, 1,5 g (26 mmol) spraytørret kaliumfluorid og 0,3 g (1,13 mmol) 18-krone-6-ether opvarmes i 50 ml acetonitril i 40 timer under tilbagesvaling. Derpå
 10 tilsættes yderligere 0,75 g (13 mmol) kaliumfluorid, og blandingen opvarmes i 22 timer. Til fuldstændiggørelse af reaktionen tilsættes endnu en gang 0,75 g (13 mmol) spraytørret kaliumfluorid og 0,1 g (0,38 mmol) 18-krone-6-ether, og blandingen opvarmes i yderligere 24 timer
 15 under tilbagesvaling. Efter afkøling til stuetemperatur sættes der til suspensionen 150 ml diethylether, der vaskes med 3 x 20 ml vand, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageblevne brune olie renses søjlekromatografisk over
 20 kiselgel (toluen/chloroform/diethylether/petroleumsether (kp. 50-70°C): 5:3:1:1). Efter afdampning af elueringsmiddelblandingens fortyndes den gule olie med 10 ml petroleumsether (kp. 50-70°C) og bringes til krystallisation i kulden. De gule krystaller smelter ved 48-52°C,
 25 udbytte: 2,1 g (8,6 mmol), 67,5% af det teoretiske.

b) Til en suspension af 9,1 g (37,8 mmol) 2-phenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin i 80 ml dichlormethan sættes dråbevis langsomt og under omrøring i løbet af 1 time 6,1 g (37,8 mmol) diethylaminosvovltrifluorid i
 30 15 ml dichlormethan. Efter tilsætning af 50 ml isvand

tilsættes dråbevis 50 ml 10% vandig hydrogencarbonatopløsning. Efter endt carbondioxidudvikling fraskilles den organiske fase, og den vandige fase ekstraheres med 2 x 20 ml dichlormethan. De sammenblandede dichlormethanopløsninger vaskes med 15 ml vand, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageblevne sorte olie renses søjlekromatografisk over kiselgel (toluen/chloroform/diethylether/petroleumsether (kp. 50-70°C), 5:3:1:1). Efter afdampning af elueringsmiddelblanding fortyndes den gule olie med 20 ml petroleumsether (kp. 50-70°C) og bringes til krystallisation i kulden. De gullige krystaller smelter ved 50-52°C. Udbytte: 4,9 g (20,1 mmol, 53% af det teoretiske).

15

Eksempel 1.7Fremstilling af 2-hydroxy-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin

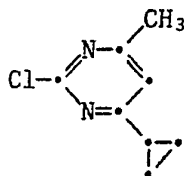
Til 6 g (100 mmol) urinstof og 12,6 g (100 mmol) 1-cyclopropyl-1,3-butandion sættes 15 ml koncentreret saltsyre i 35 ml ethanol ved stuetemperatur. Efter at have stået i 10 dage ved stuetemperatur inddampes blandingen på en rotationsfordamper ved en badtemperatur på maksimalt 45°C. Remanensen opløses i 20 ml ethanol, og efter kort tid fraskilles hydrochloridet af reaktionsproduktet. Under omrøring tilsættes 20 ml diethylether, de udskilte hvide krystaller frafiltreres, og blandingen vaskes med en ethanol-diethyletherblanding og tørres. Ved indampning af filtratet og omkrystallisation fra en ethanol/diethyletherblanding: 1/2 fås endnu noget hydrochlorid. De hvide krystaller smelter ved en temperatur $\gt 230^\circ\text{C}$. Udbytte:

hydrochlorid 12,6 g (67,5 mmol, 67,5% af det teoretiske).

Eksempel 1.8

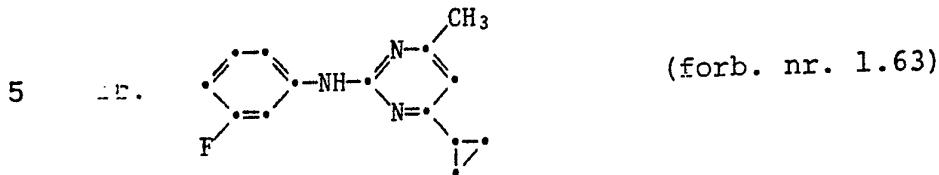
Fremstilling af 2-chlor-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin

5



(forb. nr. 3.1)

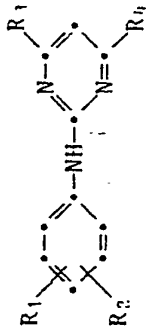
Til 52,8 g (0,24 mmol) 2-hydroxy-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin-hydrochlorid sættes under omrøring ved stuetemperatur en blanding af 100 ml (1,1 mol) phosphoroxychlorid og 117 g (0,79 mol) diethylanilin, hvorved temperaturen stiger til 63°C. Efter 2 timers opvarmning til 110°C afkøles blandingen til stuetemperatur, og reaktionsblandingen hældes under omrøring i en blanding af isvand og methylen. Den organiske fase fraskilles og vaskes neutralt med mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås 116,4 g olie, der består af reaktionsproduktet og diethylanilin. Fraskillelsen af diethylanilinen og rensningen af det rå reaktionsprodukt sker søjlekromatografisk over kiselgel (hexan/diethylacetat: 3/1). Den farveløse olie, der krystalliserer efter nogle dage, har et brydningsindeks på n_D^{25} : 1,5419, udbytte: 35,7 g (0,21 mol, 87,5% af det teoretiske), smeltepunkt: 33-34°C.

Eksempel 1.9Fremstilling af 2-(m-fluorphenylamino)-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin

En opløsning af 5,5 g (50 mmol) 3-fluoranilin og 9,3 g (55 mmol) 2-chlor-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin i 100 ml ethanol indstilles under omrøring med 5 ml koncentreret saltsyre på pH-værdien 1 og opvarmes derefter i 18 timer under tilbagesvaling. Efter afkøling til stuetemperatur gøres den brune emulsion basisk med 10 ml 30% ammoniakvand, hældes i 100 ml isvand og ekstraheres med 2 x 150 ml diethylether. De sammenblandede ekstrakter vaskes med 50 ml vand, tørres over natriumsulfat og filtreres, hvorpå opløsningsmidlet afdampes. De tilbageblevne gullige krystaller renses ved omkrystallisation fra diisopropyl-ether/petroleumsether (kp. 50-70°C). De hvide krystaller smelter ved 87-89°C, udbytte: 8,3 g (34 mmol, 68% af det teoretiske).

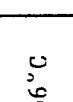









20 På denne måde og under anvendelse af en af de ovenfor anførte fremgangsmåder kan man fremstille følgende forbindelser med formlen I.

Tabel 1: Forbindelse med formlen



Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.1	H	H	CH ₃		Smp. 67-69°C
1.2	2-Cl	H	CH ₃		
1.3	H	H	H		Smp. 53-56°C
1.4	H	H	-CH ₂ Br		Smp. 77,5-79,5°C
1.5	3-Cl	H	CH ₃		Smp. 104-105°C
1.6	H	H	-C ₂ H ₅		Smp. 42-45°C
1.7	4-Cl	H	-CH ₃		Smp. 86-87°C
1.8	H	H	-CH ₂ Br		
1.9	H	H	-CH ₂ Cl		Smp. 50-52°C

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.10	4-CH ₃	H	-CH ₃		Smp. 53-56°C
1.11	H	H	-CF ₃		
1.12	H	H	-C ₃ H ₇ -n		Smp. 44-46°C
1.13	H	H	-CH ₂ OH		Smp. 111-113°C
1.14	H	H	-CH ₃		Smp. 73-74°C
1.15	4-OCH ₃	H	CH ₃		Smp. 48-50°C
1.16	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.17	H	H	-CH ₂ Br		
1.18	H	H	-C ₄ H ₉ -n		mørkebrun olie n _D ²⁴ : 1.5992
1.19	H	H	-CH ₂ OH		











Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	i	R _j	Fysisk konstant
1.20	4-OC ₂ H ₅	H	CH ₃			Smp. 33-36°C
1.21	H	H	H			
1.22	H	H	-CH ₂ Br			
1.23	H	H	-CH ₂ Br			
1.24	H	H	H			
1.25	H	H	-C ₁₀ H ₉ sek.			olie n _D ²⁰ : 1.6002
1.26	H	H	-CH ₂ OH			
1.27	4-Br	H	-CH ₃			Smp. 94-95°C
1.28	H	H	-CH ₃			Smp. 97-98°C
1.29	H	H	-CF ₃			









Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	Fysisk konstant
1.30	H	H	-C ₆ H ₉ tert.				
1.31	H	H	-CH ₃			Smp. 50-52 °C	
1.32	H	H	-CF ₃				
1.33	4-F	H	-CH ₃			Smp. 89-91 °C	
1.34	H	H	H				
1.35	H	H	-CH ₂ Cl			Smp. 55-57 °C	
1.36	H	H	-CF ₃				
1.37	4-OCHF ₂	H	-CH ₃			olie n _D ²⁵ : 1.5763	
1.38	H	H	-C ₂ H ₅				
1.39	H	H	-CHCl ₂			Smp. 56-58 °C	

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.40	3-Cl	5-Cl	-CH ₃		
1.41	H	H	-CHCl ₂		
1.42	H	H	-CH ₃		Smp. 63-65°C
1.43	H	H	-CH ₂ OH		
1.44	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	-CH ₃		olie n _D ²⁰ : 1.5498
1.45	H	H	-CF ₃		Smp. 66-69°C
1.46	4-OCF ₃	H	-CH ₃		
1.47	H	H	-CH ₂ OH		
1.48	H	H	-CH ₂ OH		Smp. 123-125°C
1.49	3-CF ₃	4-Cl	-CH ₃		Smp. 128-130°C







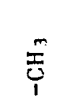

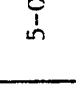
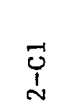
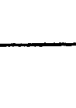
Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.50	H	H	H		
1.51	H	H	H		
1.52	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.53	3-Cl	4-Cl	-CH ₃		Smp. 85-87°C
1.54	H	H	-CH ₃		Smp. 73-74°C
1.55	2-F	H	-CH ₃		
1.56	H	H	-CH ₃		
1.57	H	H	H		



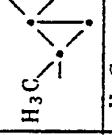
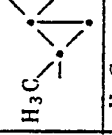
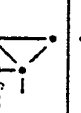
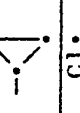
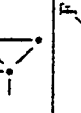


Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr	R ₁	R ₂	R ₃	R _n	Fysisk konstant
1.58	H	H	-CH ₃		Smp. 58-61 °C
1.59	H	H	-CH ₂ F		Smp. 48-52 °C
1.60	3-Cl	4-CH ₃	-CH ₃		
1.61	H	H	H		
1.62	H	H	-CH ₃		
1.63	3-F	H	-CH ₃		Smp. 87-89 °C
1.64	H	H	-CH ₃		
1.65	2-CH ₃	3-Cl	-CH ₃		
1.66	H	H	-CH ₃		Smp. 81-84 °C
1.67	H	H	-CH ₂ F		Smp. 63-65 °C

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.68	2-Cl	5-CH ₃	-CH ₃		
1.69	H	H	-CH ₃		Smp. 67-69°C
1.70	2-Br	H	-CH ₃		
1.71	2-CH ₃	4-Cl	-CH ₃		
1.72	H	H	-CH ₃		Smp. 64-66°C
1.73	2-Cl	6-CH ₃	-CH ₃		
1.74	H	H	-CH ₂ F		Smp. 43-45°C
1.75	H	H	-CH ₂ F		
1.76	3-Br	H	-CH ₃		
1.77	H	H			

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.78	H	H	-CH ₃		Smp. 51-53°C
1.79	2-Cl	4-CH ₃	-CH ₃		
1.80	H	H			olie n _D ²⁰ : 1.6101
1.81	H	H	-CH ₂ F		
1.82	3-Cl	4-F	-CH ₃		
1.83	H	H	-C ₃ H ₇ -I		
1.84	H	H	-CH ₃		Smp. 81-84°C
1.85	H	H	-C ₃ H ₇ -I		


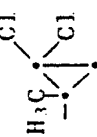
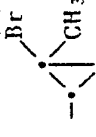





Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.86	4-J	H	-CH ₃		
1.87	H	H	-CH ₂ F		Smp. 63-65°C
1.88	H	H	-C ₈ H ₉ -n		
1.89	2-CH ₃	H	-CH ₃		
1.90	H	H	-C ₈ H ₇ -I		olie n _D ²⁰ : 1.6074
1.91	H	H	-CH ₃		Smp. 65-68°C
1.92	2-CH ₃	5-Cl	-CH ₃		
1.93	H	H	-CH ₃		
1.94	H	H	-CH ₂ F		Smp. 48-50°C


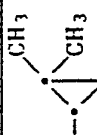
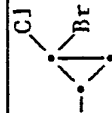





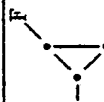
Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.95	2-OCH ₃	5-Cl	-CH ₃		
1.96	3-Cl	4-OCH ₃	-CH ₃		
1.97	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.98	H	H	-CH ₃		
1.99	2-Br	4-Br	-CH ₃		
1.100	H	H	-CH ₂ F		Smp. 38-41 °C
1.101	3-CH ₃	H	-CH ₃		
1.102	H	H	-C ₄ H ₉ -n		

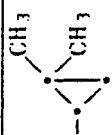

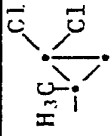
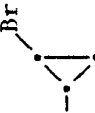
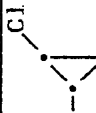


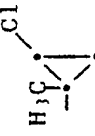
Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R _n	Fysisk konstant
1.103	3-CH ₃	4-Br	-CH ₃		
1.104	H	H	-C ₁ H ₇ -n		
1.105	H	H	-CH ₃		
1.106	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH		
1.107	2-C ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.108	H	H	-CH ₂ F		Smp. 55-57°C
1.109	H	H	H		
1.110	H	H	-C ₁ H ₇ -n		











Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.111	3-C ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.112	H	H	-CH ₂ F		
1.113	H	H	-CH ₃		Smp. 83-85°C
1.114	2-Br	5-Br	-CH ₃		
1.115	2-CH ₃	4-Br	-CH ₃		
1.116	H	H	-C ₁₁ H ₉ -sek.		
1.117	2-CH ₃	5-F	-CH ₃		
1.118	4-C ₂ H ₅	H	-CH ₃		
1.119	H	H	H		


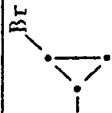

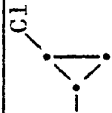
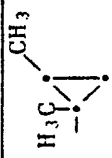



Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.120	H	H	-CH ₃		Smp. 51-54 °C
1.121	2-Br	4-CH ₃	-CH ₃		
1.122	H	H	-CH ₂ F		
1.123	H	H	-CF ₃		
1.124	H	H	-CF ₃		
1.125	2-C ₃ H ₇ -I	H	-CH ₃		
1.126	H	H	-CH ₂ F		Smp. 44-47 °C
1.127	H	H	-CH ₃		




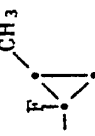





Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.128	H	H			Smp. 54-56°C
1.129	2-Cl	4-Br	-CH ₃		
1.130	H	H	-C ₄ H ₉ -sek.		
1.131	H	H	-C ₂ H ₅		Smp. 57-59°C
1.132	4-C ₃ H ₇ -1	H	-CH ₃		
1.133	2-OCH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		
1.134	H	H	-CH ₃		
1.135	H	H	-CH ₂ Cl		
1.136	3-CF ₃	5-CF ₃	-CH ₃		

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.137	H	H	-CF ₃		
1.138	H	H	-C ₂ H ₅		
1.139	2-CF ₃	H	-CH ₃		Smp. 56-58°C
1.140	H	H	H		
1.141	H	H	-CH ₃		
1.142	H	H	-CH ₂ Cl		
1.143	2-Cl	3-Cl	-CH ₃		
1.144	H	H	-C ₄ H ₉ -tert.		

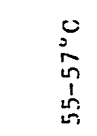






Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₀	Fysisk konstant
1.145	H	H	-C ₂ H ₅		Smp. 55-60°C
1.146	2-CF ₃	4-Cl	-CH ₃		
1.147	2-Cl	4-Cl	-CH ₃		
1.148	H	H	-CH ₃		
1.149	H	H	-CH ₂ Cl		
1.150	3-CF ₃	H	-CH ₃		Smp. 81-83°C
1.151	H	H	-C ₄ H ₉ -tert.		
1.152	4-CF ₃	H	-CH ₃		Smp. 60-62°C
1.153	2-Cl	5-CF ₃	-CH ₃		


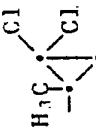


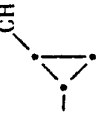
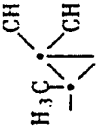
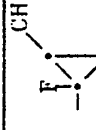

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R _n	Fysisk konstant
1.154	H	H	-CH ₂ Cl		Smp. 63-66°C
1.155	H	H	-CH ₃		Smp. 99-109°C
1.156	2-Cl	5-Cl	-CH ₃		
1.157	4-OC ₃ H ₇ -i	H	-CH ₃		
1.158	H	H	-C ₂ H ₅		Smp. 58-61°C
1.159	2-Cl	6-Cl	-CH ₃		
1.160	H	H	-C ₂ H ₅		
1.161	H	H	-CH ₃		

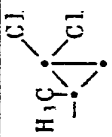
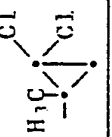


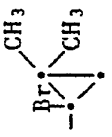
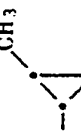

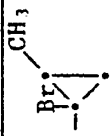
Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	Fysisk konstant
1.162	H	H	-CH ₂ Cl	H		Smp. 55-57°C	
1.163	2-OCH ₃	H	-CH ₃	H			
1.164	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H			
1.165	H	H	H	H			
1.166	2-F	3-F	-CH ₃	H			
1.167	H	H	-C ₂ H ₅	H			
1.168	H	H	-CH ₃	H			
1.169	H	H	-CH ₂ Cl	H			

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R _n	Fysisk konstant
1.170	3-OCH ₃	H	-CH ₃		Smp. 47-50°C
1.171	H	H	-CH ₂ Cl		
1.172	2-CH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		
1.173	2-F	4-F	-CH ₃		
1.174	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl		
1.175	H	H	-CH ₃		
1.176	H	H	-CH ₂ Cl		
1.177	2-OCHF ₂	H	-CH ₃		



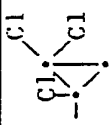

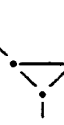


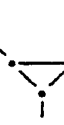



Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.178	H	H	-CH ₂ OH		
1.179	H	H	H		
1.180	2-F	5-F	-CH ₃		olie
1.181	H	H	-CH ₂ OP		
1.182	H	H	-CH ₃		
1.183	H	H	-CHCl ₂		
1.184	4-OCF ₂ CHF ₂	H	-CH ₃		
1.185	H	H	-CH ₂ Cl		

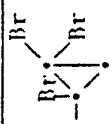


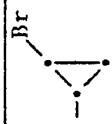




Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R _h	Fysisk konstant
1.186	H	H	H		
1.187	H	H			olie
1.188	H	H			
1.189	H	H	-CH ₃		
1.190	4-OCF ₂ CHClF	H	-CH ₃		
1.191	H	H	-CH ₂ Cl		
1.192	2-F	6-F	-CH ₃		
1.193	H	H			
1.194	4-OC ₃ H ₇ -n	H	-CH ₃		

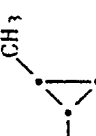


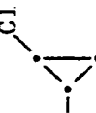


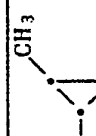
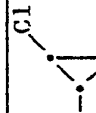


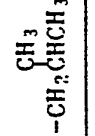

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.195	H	H			
1.196	H	H	-CH ₃		
1.197	H	H			
1.198	4-OCF ₂ CHCl ₂	H	-CH ₃		
1.199	H	H			
1.200	3-F	4-F	-CH ₃		olie
1.201	H	H	-CClF ₂		Smp. 68-70°C
1.202	3-OC ₂ H ₅	H	-CH ₃		


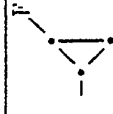
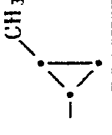

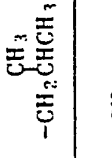
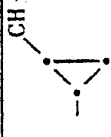

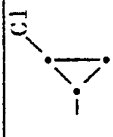

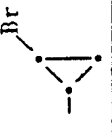

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.203	H	H	-CH ₃		
1.204	H	H	-CH ₂ Br		
1.205	4-OCF ₂ CFCl ₂	H	-CH ₃		
1.206	2-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃		
1.207	H	H	-CH ₂ OH		
1.208	H	H	-CClF ₂		
1.209	H	H	-CH ₂ Br		
1.210	2-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		




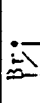

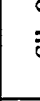




Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.211	H	H			
1.212	H	H	-CH ₂ Br		
1.213	H	H			
1.214	H	H	-CH ₂ OH		
1.215	H	H			
1.216	3-OCH ₃	5-OCH ₃	-CH ₃		
1.217	H	H	-CH ₂ Br		
1.218	H	H			Smp. 44-46 °C

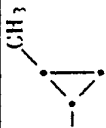
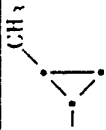




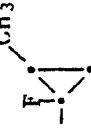






Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.219	2-CH ₃	3-CH ₃	-CH ₃		
1.220	H	H	-CH ₂ OH		
1.221	H	H			
1.222	H	H			
1.223	2-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₃		
1.224	H	H	-CH ₂ Br		
1.225	H	H			
1.226	2-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		



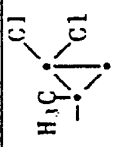


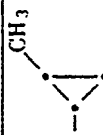


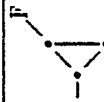

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	R ₁	R ₂	Fysisk konstant
1.227	H	H	-CH ₂ OH	H			
1.228	H	H	-CF ₂ CF ₃	H		Smp. 50-52 °C	
1.229	H	H	-CH ₂ OH	H			
1.230	H	H		H			
1.231	2-CH ₃	6-CH ₃	-CH ₃				
1.232	H	H	-CH ₂ Br				
1.233	H	H	-CF ₂ CF ₃				
1.234	H	H					




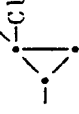
Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.235	H	H			Smp. 58-60°C
1.236	H	H			Smp. 75-77°C
1.237	3-CH ₃	4-CH ₃	-CH ₃		
1.238	H	H	-CH ₂ OH		olie
1.239	H	H	-CH ₂ Br		
1.240	H	H			
1.241	H	H			
1.242	H	H			

Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.243	H	H	-CH ₂ Br		
1.244	H	H			
1.245	3-CH ₃	5-CH ₃	-CH ₃		
1.246	H	H			olie n _D ²⁰ : 1,6232
1.247	3-F	4-CH ₃	-CH ₃		
1.248	H	H			
1.249	H	H	-CH ₂ Br		

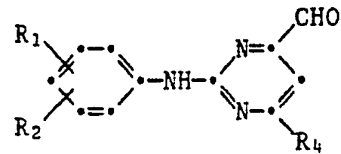
Tabel 1: (fortsat)

Forb. nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
1.250	2-OCHF ₂	4-CH ₃	-CH ₃		Smp. 85-87°C
1.251	3-Cl	4-OCHF	-CH ₃		n _D ²⁵ 1,5898
1.252	3-OCH ₃	4-OCH ₃	-CH ₃		Smp. 74-76°C
1.253	H	H	-CH ₃		Smp. 97-99°C

I de følgende tabeller 2, 3 og 4 nævnes eksempler på mellemprodukter for forbindelserne ifølge opfindelsen.

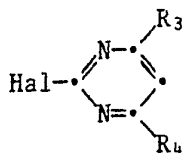
Tabel 2

5 Forbindelser med formlen



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		

Tabel 3



Forb. nr.	Hal	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
3.1	Cl	-CH ₃		Smp. 33-34°C
3.2	Cl	-CH ₃		olie n _D ²⁵ : 1,5432
3.3	Cl	-CH ₃		
3.4	Cl	-CH ₃		
3.5	Cl	-CH ₃		
3.6	Cl	-C ₃ H ₇ -i		
3.7	Cl			
3.8	Cl			
3.9	Cl			
3.10	Br	-CH ₃		



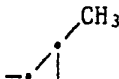


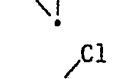
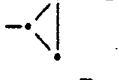
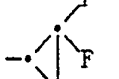









Tabel 3: (fortsat)


Forb. nr.	Hal	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
3.11	Cl	H		
3.12	Cl	-C ₄ H ₉ -n		
3.13	Cl	-CHCl ₂		
3.14	Cl	-CH ₃		
3.15	Cl	-CH ₃		
3.16	Cl	-CH ₃		
3.17	Cl	-C ₂ H ₅		Smp. 32-35°C
3.18	Cl	-CF ₂ CF ₃		
3.19	Cl	-CH ₃		
3.20	Br	-CH ₃		

Tabel 3: (fortsat)



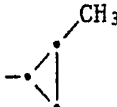

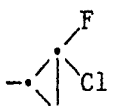
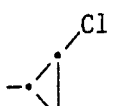




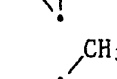
Forb. nr.	Hal	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
3.21	Cl	-C ₂ H ₅		Smp. 28-31°C
3.22	Cl	-CH ₃		
3.23	Cl	-C ₄ H ₉ -sek.		
3.24	Cl	-CH ₃		Smp. 42-45°C
3.25	Cl			
3.26	Cl	-CH ₃		
3.27	Cl	-CH ₃		
3.28	Cl			
3.29	Br	-CH ₃		
3.30	Br	-CH ₃		

Tabel 3: (fortsat)

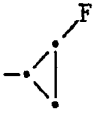
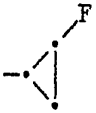
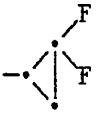
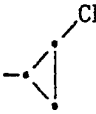
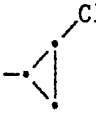
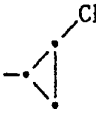
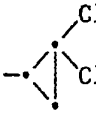
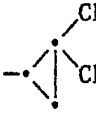


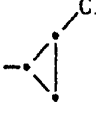
Forb. nr.	Hal	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
3.31	Cl	-C ₃ H ₇ -n		
3.32	Cl	-CH ₃		
3.33	Br	-C ₂ H ₅		
3.34	Cl	-CF ₃		
3.35	Br	-C ₂ H ₅		
3.36	Cl	-CH ₃		
3.37	Cl	-CH ₃		
3.38	Cl	-CH ₃		
3.39	Cl	-CClF ₂		
3.40	Cl			
3.41	Cl	-CH ₂ Cl		
3.42	Cl	-CH ₂ F		
3.43	Br			
3.44	Br	-CH ₂ F		
3.45	Cl	-CH ₂ OH		

Forb. nr.	Hal	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
3.46	Br	-CH ₂ OH		

Tabel 4: (fortsat)

Forh. nr.	R ₅	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
4.11		-CH ₃		Smp. 64-68°C
4.12	CH ₃	-CH ₃		
4.13	CH ₃	-CH ₃		
4.14	CH ₃	-CH ₃		
4.15	C ₂ H ₅	-CH ₃		
4.16	CH ₃	-C ₂ H ₅		
4.17	C ₂ H ₅	-CH ₃		
4.18	C ₃ H _{7-n}	-CH ₃		
4.19	CH ₃	-CH ₃		
4.20	C ₃ H _{7n}	-CH ₃		

Tabel 4: (fortsat)

Forb. nr.	R ₅	R ₃	R ₄	Fysisk konstant
4.21	CH ₃	-CH ₃		
4.22	C ₃ H _{7-n}	-CH ₃		
4.23	CH ₃	-CH ₃		
4.24	CH ₃	-C ₂ H ₅		
4.25	CH ₃	-CH ₃		
4.26	C ₂ H ₅	-CH ₃		
4.27	CH ₃	-CH ₃		
4.28	CH ₃	-CH ₃		
4.29	CH ₃			Smp. 54-58°C
4.30	C ₃ H _{7-n}	-CH ₃		

2. Formuleringseksempler for flydende aktive stoffer med
formlen I (% = vægt-%)

<u>2.1 Emulsionskoncentrater</u>		a)	b)	c)
5	Aktivt stof ifølge tabel 1	25%	40%	50%
	Ca-Dodecylbenzensulfonat	5%	8%	6%
	Ricinusolie-polyethylenglycolether (35 mol ethylenoxid)	5%	-	-
10	Tributylphenol-polyethylenglycolether (30 mol ethylenoxid)	-	12%	4%
	Cyclohexanon	-	15%	20%
	Xylenblanding	65%	25%	20%

Ved fortynding med vand kan der ud fra sådanne koncentrater fremstilles emulsioner af en vilkårlig ønsket
15 koncentration.

<u>2.2 Opløsninger</u>		a)	b)	c)	d)
	Aktivt stof ifølge tabel 1	80%	10%	5%	95%
	Ethylenglycolmonomethylether	20%	-	-	-
	Polyethylenglycol MG 400	-	70%	-	-
20	N-Methyl-2-pyrrolidon	-	20%	-	-
	Epoxideret kokosolie	-	-	1%	5%
	Benzin (kogeinterval 160-190°C) (MG = molekylvægt)	-	-	94%	-

Opløsningerne er egnede til anvendelse i form af meget små
25 dråber.

<u>2.3 Granulater</u>		a)	b)
	Aktivt stof ifølge tabel 1	5%	10%
	Kaolin	94%	-
	Højdispers kiselsyre	1%	-
30	Attapulgit	-	90%

Det aktive stof opløses i methylenchlorid, sprøjtes på bærematerialet, og opløsningsmidlet fordampes derefter i vakuum.

5	<u>2.4 Puddermiddel</u>	a)	b)
	Aktivt stof ifølge tabel 1	2%	5%
	Højdispers kiselsyre	1%	5%
	Talkum	97%	-
	Kaolin	-	90%

- 10 Ved grundig blanding af bærematerialerne med den aktive forbindelse fås et brugsfærdigt pudderpræparat.

Formuleringseksempler for faste aktive stoffer med formelen I (% = vægtprocent)

	<u>2.5 Sprøjtepulver</u>	a)	b)	c)
15	Aktivt stof ifølge tabel 1	25%	50%	75%
	Na-Ligninsulfonat	5%	5%	-
	Na-Laurylsulfat	3%	-	5%
	Na-Diisobutylnaphthalensulfonat	-	6%	10%
	Octylphenolpolyethylenglycoether			
20	(7-8 mol ethylenoxid)	-	2%	-
	Højdispers kiselsyre	5%	10%	10%
	Kaolin	62%	27%	-

Den virksomme forbindelse blandes grundigt med tilsætningsstofferne, og der formales grundigt i en egnet mølle.

- 25 Der fås et sprøjtepulver, der kan fortyndes med vand til suspensioner af vilkårlig ønsket koncentration.

2.6 Emulsionskoncentrat

	Aktivt stof ifølge tabel 1	10%
	Octylphenolpolyethylenglycoether	
30	(4-5 mol ethylenoxid)	3%

	Ca-Dodecylbenzensulfonat	3%
	Ricinusoliepolyglycoether (35 mol ethylenoxid)	4%
5	Cyclohexanon	34%
	Xylenblanding	50%

Af dette koncentrat kan der ved fortynding med vand fremstilles emulsioner af en vilkårlig ønsket koncentration.

	<u>2.7 Puddermiddel</u>	a)	b)
10	Aktivt stof ifølge tabel 1	5%	8%
	Talkum	95%	-
	Kaolin	-	92%

Der fås et brugsfærdigt puddermiddel ved blanding af den virksomme forbindelse med bærestoffet og efterfølgende
15 formaling på en egnet mølle.

2.8 Ekstruderet granulat

	Aktivt stof ifølge tabel 1	10%
	Na-Ligninsulfonat	2%
	Carboxymethylcellulose	1%
20	Kaolin	87%

Den virksomme forbindelse blandes med tilsætningsstofferne, blandingen formales og fugtes med vand. Denne blanding ekstruderes, hvorefter den tørres i en luftstrøm.

2.9 Omhylningsgranulat

25	Aktivt stof ifølge tabel 1	3%
	Polyethylenglycol (molekylvægt 200)	3%
	Kaolin	94%

Det fint formalede virksomme stof anbringes ensartet i et blandeapparat på det med polyethylenglycol fugtede kaolin. På denne måde fås støvfri omhylningsgranulater.

5 2.10 Suspensionskoncentrat

	Aktivt stof ifølge tabel 1	40%
	Ethylenglycol	10%
	Nonylphenolpolyethylenglycolether (15 mol ethylenoxid)	6%
10	Na-Ligninsulfonat	10%
	Carboxymethylcellulose	1%
	37%'s vandig formaldehydopløsning	0,2%
	Siliconeolie i form af en 75%'s vandig emulsion	0,8%
15	Vand	32%

Det fint formalede stof blandes grundigt med tilsætningsstofferne. Der fås et suspensionskoncentrat, der kan fortyndes med vand til suspensioner af en vilkårlig ønsket koncentration.

20 3. Biologiske eksempler

Eksempel 3.1

Virkning mod Venturia inaequalis på æbleskud
Residual-protektiv virkning

25 Æblestiklinger med 10-20 cm lange friske skud sprøjtes med en sprøjtevæske (0,006% aktivt stof) fremstillet ud fra et sprøjtepulver indeholdende den aktive forbindelse. Efter 24 timers forløb inficeres de behandlede planter med en conidiesuspension af svampen. Planterne inkuberes i 5 dage ved en relativ luftfugtighed på 90-100%, hvorefter de hen-
30 stilles i yderligere 10 dage i et væksthuse ved 20-24°C. Skruvangrebet bedømmes 15 dage efter infektionen.

Forbindelser fra tabel 1 udviser god virkning mod *Venturia* (angreb: <20%). Således reducerer f.eks. forb. nr. 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 5 1.126, 1.145, 1.158, 1.180, 1.200 og 1.236 *Venturia*-angrebet til 0 til 10%. Ubehandlede men inficerede kontrolplanter udviser derimod et *Venturia*-angreb på 100%.

Eksempel 3.2

Virkning mod *Botrytis cinerea* på æblefrugter

10 Residual-protektiv virkning

Kunstigt beskadigede æbler behandles ved podning på de beskadigede steder med en sprøjtevæske (0,002% aktivt stof), som er fremstillet ud fra et sprøjtepulver indeholdende det aktive stof. De behandlede frugter 15 inokuleres derefter med en sporesuspension af svampen, hvorpå de inkuberes i en uge ved høj luftfugtighed og en temperatur på ca. 20°C. Ved bedømmelsen optælles de beskadigede steder, hvor der optræder råd, og ud fra dette resultat beregnes forsøgsforbindelsens fungicide virkning.

20 Forbindelser fra tabel 1 viser god virkning mod *Botrytis* (angreb: <20%). Således reducerer eksempelvis forb. nr. 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.31, 1.33, 1.35, 1.48, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.126, 1.131, 1.145, 1.158, 1.180 og 1.236 *Botrytis*-angrebet til 0 til 10%. Ubehand- 25 lede men inficerede kontrolplanter udviser derimod et *Botrytis*-angreb på 100%.

Eksempel 3.3

Virkning mod *Erysiphe graminis* på byg

a) Residual-protektiv virkning

30 Bygplanter med en højde på ca. 8 cm sprøjtes med en sprøjtevæske (0,006% aktivt stof), som er fremstillet ud

fra et sprøjtepulver indeholdende det aktive stof. Efter 3-4 timer bestøves de behandlede planter med conidier af svampen. De inficerede bygplanter anbringes i et væksthuse ved en temperatur på ca. 22°C, og svampeangrebet bedømmes efter 10 dage.

Forbindelser fra tabel 1 viser god virkning mod Erysiphae (angreb: <20%). Således reducerer eksempelvis forb. nr. 1.1, 1.6, 1.13, 1.14, 1.35, 1.48, 1.59, 1.66, 1.69, 1.84, 1.87, 1.94, 1.108, 1.131, 1.158 og 1.236 Erysiphae-angrebet til 0 til 10%. Ubehandlede men inficerede kontrolplanter udviser derimod et Erysiphae-angreb på 100%.

Eksempel 3.4

Virkning mod Helminthosporium gramineum

15 Hvedekorn kontamineres med en sporesuspension af svampen, hvorpå de tørres. De kontaminerede korn bejdses med en af et sprøjtepulver fremstillet suspension af forsøgsforbindelsen (600 ppm aktivt stof, beregnet på kornenes vægt). Efter 2 dage udlægges kornene på egnede agarskåle og efter yderligere 4 dage bedømmes udviklingen af svampekolonier omkring kornene. Antal og størrelse af svampekolonierne anvendes til bedømmelsen af forsøgsforbindelsen. Forbindelserne fra tabellen forhindrer svampeangrebet i vid udstrækning (0-10% svampeangreb).

25

Eksempel 3.5

Virkning mod Colletotrichum lagenarium på agurker

Efter 2 ugers dyrkning sprøjtes agurkeplanter med en sprøjtevæske (koncentration 0,002%), som er fremstillet ud fra et sprøjtepulver indeholdende det aktive stof. Efter 2 dages forløb inficeres planterne med en sporesuspension (1,5 x 10⁵ sporer/ml) af svampen, og der inkuberes i 36

timer ved en temperatur på 23°C og høj luftfugtighed. Derefter gennemføres inkuberingen ved normal luftfugtighed og ca. 22-23°C. Det opståede svampeangreb bedømmes 8 dage efter infektionen. Ubehandlede men inficerede kontrolplanter udviser et svampeangreb på 100%.

Forbindelser fra tabel 1 viser god virkning og forhindrer udbredelsen af sygdomsangrebet. Svampeangrebet bekæmpes til 20% eller mindre.

10

Eksempel 3.6

a) Kontaktvirkning mod Nephotettix cincticeps og Nilaparvata lugens (nymfer)

Forsøget gennemføres på risplanter i vækst. Til hvert forsøg udplantes 4 planter (14-20 dage gamle) med en højde på ca. 15 cm i potter (diameter på 5,5 cm).

Planterne sprøjtes på en drejeskive med 100 ml vandig emulsionspræparat, som indeholder 400 ppm af den pågældende forsøgsforbindelse. Efter tørring af sprøjtebelægningen besættes hver plante med 20 nymfer af forsøgsdyret på 3. stadium. For at forhindre cikaderne i at undvige, anbringes de besatte planter i en glascylinder, der er åben i begge ender, hvorpå denne lukkes med et gazelåg. Til opnåelse af voksenstadiet holdes nymferne i 6 dage på de behandlede planter. Bedømmelsen af den procentvise mortalitet foretages 6 dage efter besætningen. Forsøget gennemføres ved en temperatur på ca. 27°C og en relativ luftfugtighed på 60% samt en belysningsperiode på 16 timer.

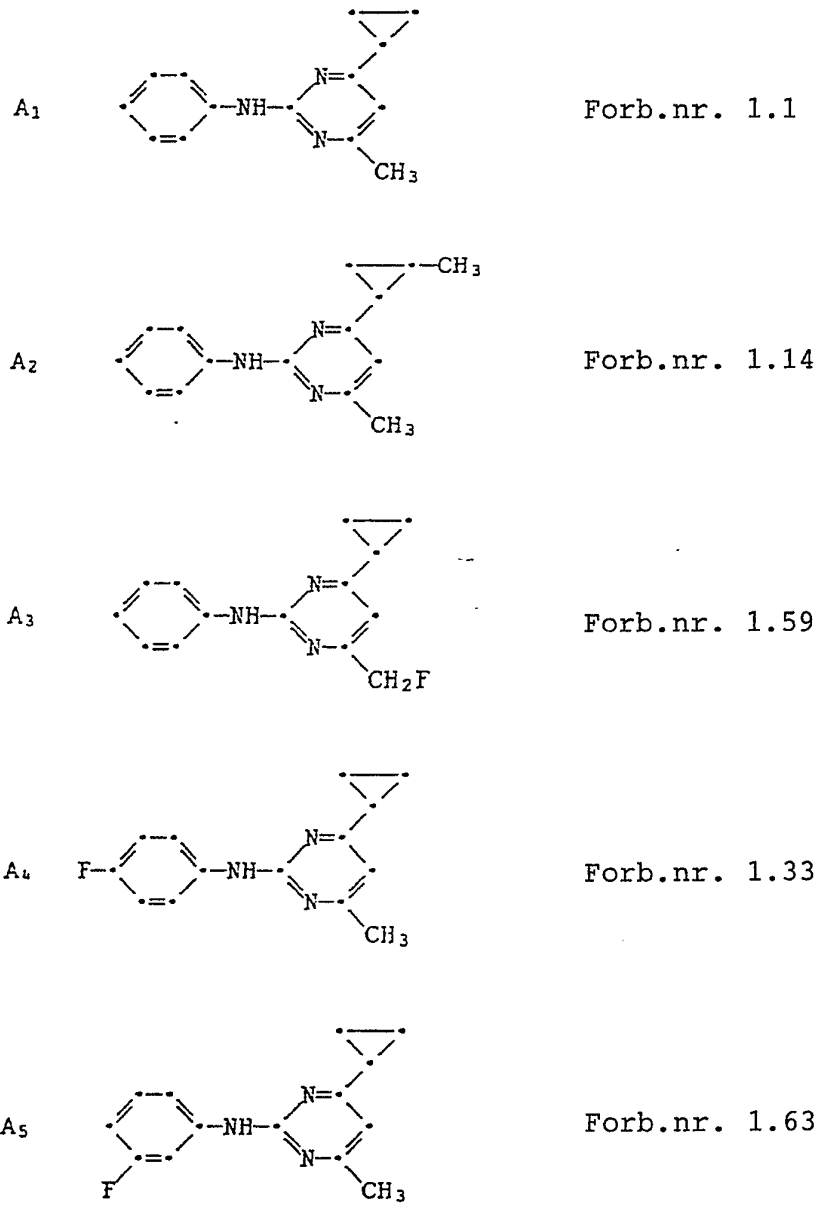
b) Systemisk virkning mod Nilaparvata lugens (i vand)

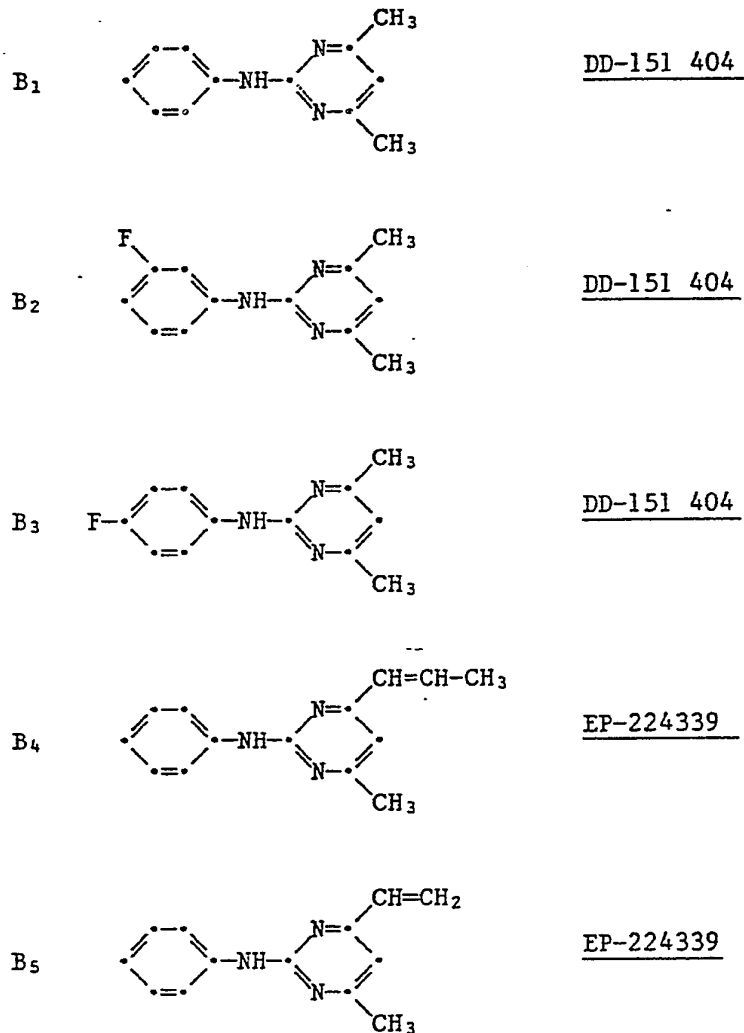
Ca. 10 dage gamle risplanter (højde ca. 10 cm) anbringes i et plastbæger, som indeholder 150 ml emulsionspræparat af

forsøgsforbindelsen i en koncentration på 100 ppm, og som er lukket med et plastlåg forsynet med flere huller. Risplantens rod skubbes gennem et hul i plastlåget ned i det vandige forsøgspræparat. Derefter besættes risplanten med 5 20 nymfer af *Nilaparvata lugens* i N 2- til N 3-stadiet, hvorpå de overdækkes med en plastcylinder. Forsøget gennemføres ved en temperatur på ca. 26°C og en relativ luftfugtighed på 60% med en belysningsperiode på 16 timer. 10 Efter 5 dages forløb optælles antallet af døde forsøgsdyr, som sammenlignes med ubehandlede kontroller. Det konstateres herved, om det aktive stof, som er optaget over rødderne, dræber forsøgsdyrene på de øvre plantedele.

Forbindelser fra tabel 1 har både i forsøg a) og b) en 15 stærkt dræbende virkning på for risplanter skadelige organismer. Mortalitetsgraden ligger på 80% eller derover. Med forbindelserne nr. 1.1, 1.6, 1.14, 1.59, 1.66, 1.87, 1.94, 1.108 og 1.236 opnås en næsten fuldstændig udryddelse (98-100%).

20 I de efterfølgende eksempler 3.7 og 3.8 foretages sammenligning af et repræsentativt udvalg af forbindelserne ifølge opfindelsen med nært beslægtede kendte forbindelser fra DD-patentskrift nr. 151.404 og EP 224.339 A2 med hensyn til såvel insekticid som fungicid virkning. Der anvendes 25 forsøgsforbindelserne A₁ til A₅ ifølge opfindelsen og kendte sammenligningsforbindelser B₁ til B₅ som følger:

Forbindelser



Eksempel 3.7

Virkning mod Nilaparvata lugens ved applikation i vand til risplanter

- 5 Til 3 uger gamle risplanter (varietet Nohrin 29) udplantet i porcelænspotter sættes i det ovenstående vand et vandigt emulsionspræparat af forsøgsforbindelsen i en koncentration på 100 ppm.

1, 2 og 3 uger efter applikationen besættes risplanterne med 20 N-3 nymfer af *Nilaparvata lugens*. Forsøget gennemføres i et væskthuset ved 26°C og en relativ luftfugtighed på 60% med en belysningsperiode på 16 timer.

Efter 5 dages forløb bedømmes antallet af udryddede forsøgsdyr (%-mortalitet) i sammenligning med ubehandlede kontrolplanter. Der opnås følgende resultater:

	Forbindelse	Mortalitetsgrad (%)
10	A ₁	100
	A ₂	98
	A ₃	89
	A ₄	95
	A ₅	90
15	B ₁	56
	B ₂	61
	B ₃	62
	B ₄	54
	B ₅	51

20

Eksempel 3.8

A. Virkning mod *Botrytis cinerea* på æblefrugter

Kunstigt beskadigede æbler behandles ved podning på de beskadigede steder med en sprøjtevæske (0,002% aktivt stof), som er fremstillet ud fra et sprøjtepulver indeholdende det aktive stof. De behandlede frugter inokuleres derpå med en sporesuspension af svampen, hvorefter de inkuberes i 1 uge ved høj luftfugtighed og en temperatur på ca. 20°C. Ved bedømmelsen optælles de beskadigede steder, hvor der optræder råd, og ud fra dette resultat beregnes forsøgsforbindelsens fungicide virkning.

30

Ubehandlede men inficerede kontrolplanter udviser pr. definition et Botrytis-angreb på 100%. Resultaterne fremgår af den efterfølgende tabel.

5 B. Virkning mod Venturia inaequalis på æbleskud

Æblestiklinger med 10-20 cm lange friske skud sprøjtes med en sprøjtevæske (0,006% aktiv stof) fremstillet ud fra et sprøjtepulver indeholdende den aktive forbindelse. Efter 24 timers forløb inficeres de behandlede planter med
10 en konidiesuspension af svampen. Planterne inkuberes derefter i 5 dage ved en relativ luftfugtighed på 90-100%, hvorpå de henstilles i yderligere 10 dage i et væksthuss ved 20-24°C. Skurvangrebet bedømmes 15 dage efter infektionen. Ubehandlede men inficerede kontrolplanter udviser
15 pr. definition et Venturia-angreb på 100%. De opnåede resultater fremgår af nedenstående tabel.

C. Virkning mod Erysiphae graminis på byg

Ca. 8 cm høje bygplanter sprøjtes med en sprøjtevæske (0,006% aktivt stof) fremstillet ud fra et sprøjtepulver
20 indeholdende det aktive stof. Efter 3-4 timers forløb bestøves de behandlede planter med konidier af svampen. De inficerede bygplanter anbringes i et væksthuss ved en temperatur på ca. 22°C, og svampeangrebet bedømmes efter 10 dages forløb. Ubehandlede men inficerede kontrolplanter
25 udviser pr. definition et Erysiphae-angreb på 100%. Resultaterne fremgår af nedenstående tabel.

Der anvendes følgende bedømmelsesskala:

Bedømmelsesskala

<u>Tal*</u>	<u>%-Aktivitet</u>	
1	>95	(total virkning)
5 3	80-95	(acceptabel virkning)
6	50-80	(utilstrækkelig virkning)
9	<50	(ingen virkning)

* Mellemliggende tal er gennemsnitsværdier af resultater af flere forsøg.

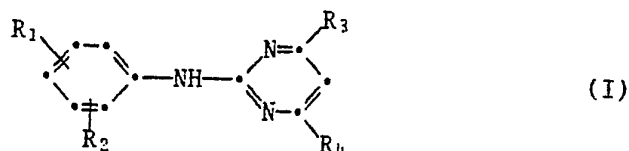
10	Forbindelse	<u>Bedømmelse/forsøg</u>		
		A	B	C
	A ₁	1	1	1
	A ₂	2	2	1
15	A ₃	1	3	1
	A ₄	1	3	2
	A ₅	1	1	1
	B ₁	8	9	9
	B ₃	9	9	9
20	B ₂	-*	9	9
	B ₄	9	9	9
	B ₅	9	9	9

* ikke gennemført.

P A T E N T K R A V

1. 2-Anilino-pyrimidinforbindelse, kendetegnet ved,
at den har den almene formel

5



- 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 hydrogen, C(1-4)-alkyl, eller med halogen, hydroxy eller cyano substitueret
10 C(1-4)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl, 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 er et
15 syreadditionssalt eller metalsaltkompleks deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R_1 og R_2 betyder hydrogen.

3. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R_3 betyder hydrogen, C(1-4)-alkyl eller med halogen eller
20 cyano substitueret C(1-4)-alkyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl eller halogen substitueret C(3-6)-cycloalkyl.

4. Forbindelse ifølge krav 3, kendetegnet ved, at R_1 og R_2 hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, brom,
25 methyl, ethyl, halogenmethyl, methoxy, ethoxy eller halogenmethoxy, R_3 betyder hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl eller sek-butyl, eller med fluor, chlor, brom eller cyano substitueret methyl eller ethyl, og R_4 betyder C(3-6)-cycloalkyl eller med methyl, fluor, chlor eller brom sub-
30 stitueret C(3-6)-cycloalkyl.

5. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R₁ at R₂ hver for sig betyder hydrogen, fluor, chlor, methyl, trifluormethyl, methoxy eller difluormethoxy, og R₃ betyder hydrogen, C(1-3)-alkyl, med halogen eller hydroxy substitueret C(1-2)-alkyl, cyclopropyl eller med methyl og/eller halogen op til tre gange ens eller forskelligt substitueret cyclopropyl.

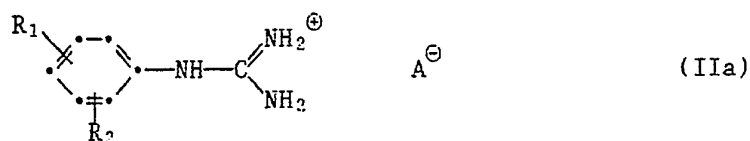
6. Forbindelse ifølge krav 2, kendetegnet ved, at R₃ betyder C(1-3)-alkyl, med fluor, chlor, brom eller hydroxy substitueret methyl, cyclopropyl eller med methyl, fluor, chlor eller brom substitueret cyclopropyl, og R₄ betyder C(3-4)-cycloalkyl eller med methyl og/eller fluor, chlor, brom op til tre gange ens eller forskelligt substitueret C(3-4)-cycloalkyl.

7. Forbindelse ifølge krav 3, kendetegnet ved, at den er valgt blandt 2-phenylamino-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin, 2-phenylamino-4-ethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin, 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyrimidin og 2-(p-fluorphenylamino)-4-methyl-6-cyclopropyl-pyrimidin.

8. Forbindelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at den er valgt blandt 2-phenylamino-4,6-bis(cyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-hydroxymethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin, 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-cyclopropyl-pyrimidin, 2-phenylamino-4-hydroxymethyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-fluorcyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-chlorcyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-methyl-6-(2-difluorcyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-(2-fluorcyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-(2-chlorcyclopropyl)-pyrimidin, 2-phenylamino-4-fluormethyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyrimidin og 2-phenylamino-4-ethyl-6-(2-methylcyclopropyl)-pyrimidin.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af en 2-anilino-pyrimidinforbindelse med formelen I, kendetegnet ved, at man

5 1) omsætter et phenylguanidinsalt med formelen

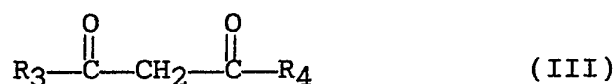


eller den grundliggende guanidin med formelen



med en diketon med formelen

10



med eller uden opløsningsmiddel ved en temperatur på mellem 60 og 160°C, eller

2) omsætter urinstof med en diketon med formelen III i
 15 nærværelse af en syre i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur på mellem 20 og 140°C og derpå cycliserer ved tilbagesvalingstemperatur til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formelen



ombytter OH-gruppen i den dannede forbindelse med Hal ved omsætning med overskud af POHal₃ i nærværelse eller fravær af et opløsningsmiddel ved en temperatur på mellem 50 og 110°C til dannelse af en forbindelse med formlen



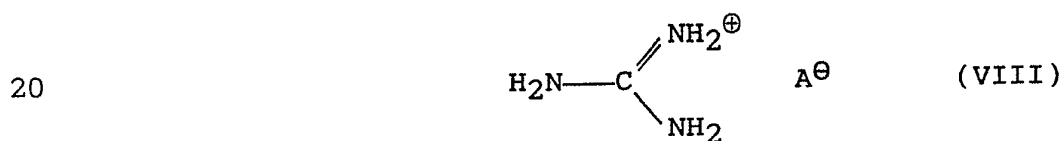
idet Hal i de ovenfor anførte formler betyder halogen, og omsætter den dannede forbindelse med formlen VI med en anilinformbindelse med formlen



ved en temperatur på mellem 60 og 120°C afhængigt af fremgangsmådebetingelserne enten

- a) i nærværelse af en protonacceptor med eller uden opløsningsmiddel eller
- b) i nærværelse af en syre i et indifferent opløsningsmiddel, eller

3) cycliserer et guanidinsalt med formlen



med en diketon med formelen III,

a) uden opløsningsmiddel ved en temperatur på mellem 100 og 160°C, eller

5 b) i et indifferent opløsningsmiddel ved en temperatur på mellem 30 og 140°C, til dannelse af en pyrimidinforbindelse med formelen



og omsætter den dannede forbindelse med en forbindelse med
10 formelen



under fraspaltning af HY i nærværelse af en protonacceptor i aprotiske opløsningsmidler ved en temperatur på mellem 30 og 140°C, idet substituenterne R₁ til R₄ i formlerne II
15 til X har de i krav 1 anførte betydninger, A[⊖] betyder en syreanion, og Y betyder halogen.

10. Middel til bekæmpelse eller forebyggelse af skadelige insekters og fungus angreb, kendetegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge krav 1, sammen med et egnet
20 bæremateriale.

11. Middel ifølge krav 10, kendetegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge krav 2.

25 12. Middel ifølge krav 10, kendetegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge krav 3.

13. Middel ifølge krav 10, kendetegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge krav 4.
- 5 14. Middel ifølge krav 10, kendetegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge et af kravene 5-8.
15. Fremgangsmåde til bekæmpelse eller forebyggelse af skadelige insekters eller fytopatogene fungus angreb på
10 kulturplanter, kendetegnet ved, at man som aktivt stof applicerer en 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge krav 1 på planten, dele af planten eller dens voksested.
16. Fremgangsmåde ifølge krav 15, kendetegnet ved, at man som aktivt stof applicerer en 2-anilino-pyrimidinfor-
15 bindelse ifølge et af kravene 2-8.
17. Fremgangsmåde ifølge krav 15, kendetegnet ved, at man bekæmper fytopatogene svampe.
18. Fremgangsmåde til fremstilling af et middel ifølge krav 10, kendetegnet ved, at mindst én 2-anilino-pyrimidinforbindelse ifølge krav 1 blandes grundigt med
20 egnede faste eller flydende tilsætningsstoffer og/eller tensider.