

367951

Nº 80045
A-01
N

Memoria descriptiva

1909 JUL 20



para solicitar **PATENTE DE INVENCION** por **20 años**

a nombre de **ELI LILLY AND COMPANY**

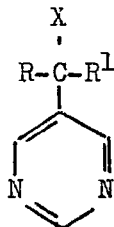
entidad / ~~denacionalidad~~ **norteamericana**

con domicilio en **307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América**

por: **"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO PESTICIDA DE PIRIMIDINA"** (Clase Internacional C07d A01n)



Esta invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos de pirimidina caracterizados por la fórmula:



5 en la que R es alcoholo de C₁-C₁₃, cicloalcoholo de C₃-C₈, o fenilo;

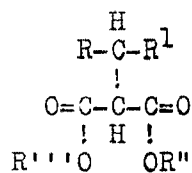
R¹ es bencilo, fenilo, tienilo o furilo, alcoholo de C₁-C₁₃, o cicloalcoholo de C₃-C₈;

10 X es hidrógeno, hidroxilo, aciloxi inferior, halo, amino, ciano, (acilo inferior) amino, alcoholo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, alcoholmercapto de C₁-C₃, anilino, mercapto heterocíclico, o hidroxilamino; los sustituyentes de R, R¹ y X; las sales no fitotóxicas de adición de ácidos que pueden ser formados con ellos, y excluyendo la
15 5-isopropilpirimidina y 5-isoheptilpirimidina, que comprende:

(A) cuando X es un grupo hidroxilo, hacer reaccionar una 5-halopirimidina, una cetona de la fórmula R-C:O-R¹ en la que R y R¹ son como se han definido anteriormente, y
20 un alcohol-metal alcalino, en frío, en presencia de un disolvente orgánico polar, o mezcla de disolventes, de bajo punto de fusión.

(B) cuando X es un átomo de hidrógeno, hacer reaccionar

25 (1) un éter de ácido malónico sustituido de la fórmula



10 JUL



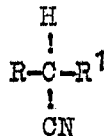
5

en la que R y R¹ son como han sido definidos anteriormente, y R'' y R''' son radicales de alcohol inferior, con urea o un derivado de la misma adecuadamente sustituido; hacer reaccionar el derivado de ácido barbitúrico así obtenido con oxihalogenuro de fósforo, e hidrogenar el derivado de trihalopirimidina resultante así obtenido; ó

10

(2) un alcohol producido según la operación (A) anterior con un agente reductor para sustituir el grupo hidroxilo por un átomo de hidrógeno.

(C) Cuando X es un grupo ciano, hacer reaccionar una 5-halopirimidina con un compuesto de la fórmula



15

en la que R y R¹ son como han sido definidos anteriormente, en presencia de un disolvente y una amida de metal alcalino.

20

(D) Cuando X es un átomo de halógeno, hacer reaccionar un alcohol producido según la operación (A) con un agente halogenante, para sustituir el grupo hidroxilo del alcohol por el correspondiente átomo de halógeno.

25

(E) Cuando X es alcoxi de C₁-C₃, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior con el correspondiente alcóxido de metal alcalino en disolución en alcohol con una disolución saturada de amoníaco líquido en el correspondiente alcohol seco.

(F) Cuando X es un grupo amino, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D)



anterior con amoniaco líquido, a temperatura y presión elevadas.

5 (G) Cuando X es un grupo hidroxilamino, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación

(D) anterior, con hidroxilamina, en presencia de un alcóxido de metal alcalino y un alcohol.

10 (H) Cuando X es un grupo anilino, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior, con anilina en presencia de un disolvente inerte, a una temperatura elevada.

15 (I) Cuando X es un grupo alcoholmercapto de C₁-C₃ o un heterociclomercapto, hacer reaccionar el correspondiente mercaptano con una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior, en presencia de una base y un disolvente inerte.

(J) Cuando X es aciloxi inferior o acilamino inferior, hacer reaccionar un alcohol producido según la operación

(A) anterior, o una amina producida según la operación

20 (F) anterior, respectivamente, con el correspondiente ácido alcánico inferior o derivado reactivo del mismo; y opcionalmente hacer reaccionar el producto obtenido por medio de cualquiera de dichas operaciones con un ácido seleccionado, para proporcionar su sal no fitotóxica.

25 Alcohilo de C₁-C₃ significa metilo, etilo, n-propilo ó isopropilo.

Acilo inferior significa formilo, acetilo, propionilo, o butirilo.

30 Alcohilo de C₁-C₁₃ significa radicales de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena recta o ramificada, y pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo,



5 isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-amilo, isoamilo, sec-amilo, amilo terciario y otros amilos isómeros, n-hexilo, isohexilo, sec-hexilo y otros hexilos isómeros, n-heptilo y otros heptilos isómeros, n-octilo, iso-octilo y otros octilos isómeros, n-nonilo primario (nonil-1), nonil-2, nonil-3, nonil-5, 2-metiloctil-2, 4-etil-heptil-4, 3-metil-4-etil-hexil-4, 3-metil-3-etil-3-pentil-3, 2-etil-hexil-1, n-decilo primario (1-decilo), 4-decilo, 2-etil-3-octilo (decilo terciario), undecilo, 10 n-dodecilo, n-tridecilo, y similares.

Alcoxi de C_1-C_3 significa metoxi, etoxi, propoxi, o isopropoxi.

Alcoholmercapto de C_3-C_8 significa metilmercapto, etilmercapto, n-propilmercapto, o isopropilmercapto.

15 Heterociclo-mercapto significa imidazolmercapto, furilmercapto, tienilmercapto, y similares.

Halo- significa bromo, cloro, fluoro o yodo.

20 Cicloalcohilo de C_3-C_8 significa radicales de hidrocarburos alifáticos saturados monocíclicos que tienen de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, y que pueden ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo,

25 Pueden prepararse sales de adición de ácidos adecuadas no fitotóxicas de las bases representadas por la fórmula anterior, empleando los ácidos de suficiente acidez para formar sales de adición de ácidos con el grupo pirimidino débilmente básico, o con un sustituyente de amina unido al mismo. Estos incluyen, entre otros el ácido bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, oxálico, metanosulfónico, clorhídrico, yodhídrico, bencenosulfónico, 30



p-toluenosulfónico, maleico, y similares.

5 En la técnica anterior, en la Patente de los EE.UU. Nº 2.839.446 (17 de junio de 1958), de Margot y otros, se exponen nuevas pirimidinas, de las que se dice tienen actividad fungicida. Los compuestos de Margot se distinguen por tener al menos un grupo triclorometano sulfenilmercapto unido preferiblemente a la posición 2 del anillo de pirimidina.

10 Además, Ballard y otros, en la Patente de los EE.UU. Nº 2.658.895 (10 de noviembre de 1953), exponen 2-alcohol fenil-3,4,5,6-tetrahidropirimidinas de las que se dice que tienen propiedades fungicidas y detergentes, y también que tienen aplicación como aditivos para asfaltos.

15 Brederick y otros, en Chem. Ber., 93, 230-235 (1960), exponen la preparación de 5-isopropilpirimidina y 5-isohexilpirimidina, respectivamente. No se expone aplicación alguna de las mismas.

20 Lowin y otros, en Arch. Biochem. and Biophysics, 101, 197-203 (1963), exponen el empleo de 5-hidroximetilpirimidina como sustrato para estudiar la inhibición in vivo de la síntesis de tiamina.

25 Las nuevas pirimidinas de la presente invención se han mostrado útiles para combatir a los hongos que atacan a los cultivos alimenticios, plantas ornamentales, y césped. Se ha comprobado que los nuevos compuestos son útiles para combatir tanto los hongos aéreos como del suelo que afectan a las plantas. Lo más inesperado y sorprendente es que los nuevos compuestos de pirimidina de esta invención, al contrario que los compuestos de pirimidina estrechamente relacionados con ellos, son sistemáticamente

30



te activos como agentes fungicidas. Es decir, los compues-
tos de pirimidina son absorbidos por la planta y transpor-
tados a través de la planta por medio del sistema vascu-
lar de la misma. Además, estas nuevas pirimidinas tienen
5 la propiedad de hacer que ciertas plantas produzcan, de
una manera aún desconocida o no comprendida, sustancias
fungicidas de estructura desconocida, que pueden ser ex-
traídas de los tejidos de la planta por métodos conocidos
en la técnica, y que muestran poseer actividad fungicida
10 en ensayos normalizados de actividad fungicida.

La acción fungicida sistémica de estas pirimidinas
ha sido demostrada por medio del siguiente notable expe-
rimento: Se empapan semillas de pepino, por ejemplo, du-
rante un corto período de tiempo, 10 minutos aproximada-
15 mente, en una disolución, en aceite ligero de isoparafina-
etanol, de una pirimidina 5-sustituída. Las semillas son
retiradas, secadas, y plantadas, y producen plantas des-
provistas de mildéu pulverulento y protegidas contra el
mismo.

Los nuevos compuestos de la presente invención han
demostrado, por medio de ensayos adecuados in vitro e
in vivo, que combaten los hongos tales como Erysiphe
polygoni, el organismo que causa el mildéu pulverulento
de la alubia; Colletotrichum lagenarium, el organismo que
25 causa la antracnosis del pepino; Uromyces phaseoli, el
organismo causante de la roya de la alubia; Piricularia
oryzae, el organismo causante del añublo del arroz; y el
Rhizoctonia solani, el organismo causante de la podredum-
bre en el algodón.

30 Además, ciertos hongos que afectan a las plantas



ornamentales, incluyendo el Sphaerotheca pannosa, variedad rosae, el organismo causante del mildéu pulverulento de la rosa; y el Erysiphe graminis, el organismo causante del mildéu pulverulento del césped, son combatidos por las nuevas pirimidinas de esta invención.

Los nuevos compuestos de esta invención son también activos contra ciertos organismos patógenos del césped, que causan anualmente grandes daños al césped. Estos gérmenes patógenos para el césped incluyen el Helminthosporium sativum, el organismo causante de las motas de la hoja; Rhizoctonia solani, el organismo causante del pica-do pardo; Sclerotinia homoeocarpa, el organismo causante de la "mota de dólar"; Fusarium roseum, el organismo causante de la podredumbre de la raíz; y las especies de Pythium, el organismo causante del tizón del Pythium.

Los nuevos compuestos de esta invención son empleados como fungicidas aplicándolos a las superficies de las plantas infectadas o susceptibles de ser atacadas, o al suelo. Esto se lleva a cabo convenientemente por rociado, inmersión, espolvoreado o empapamiento.

Para este uso, los compuestos son transformados en composiciones que contienen deseablemente, además de las pirimidinas 5-sustituídas, una o más sustancias auxilia-res, que comprenden agua, compuestos polihidroxilados, destilados de petróleo, y otros medios de dispersión, agentes dispersantes tensioactivos, emulsionantes, y sólidos inertes finamente divididos. La concentración del compuesto de pirimidina 5-sustituído en estas composicio-nes puede variar, según la composición esté destinada a ser empleada en forma de concentrado emulsionable o un



polvo humectable destinado a ser después diluido con más vehículo inerte, tal como agua, para producir la composición final de tratamiento, o que esté destinado a su aplicación directa, en forma de polvo, a las plantas.

5 Los nuevos compuestos de esta invención son aplicados a las plantas en proporciones efectivas, que varían un poco con el organismo particular, con la gravedad de la infección, y con otros factores tales como el medio ambiente en que se lleva a cabo el tratamiento. Se ha comprobado que, en general, una pulverización acuosa que contiene desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 400 ppm. de material activo es satisfactoria cuando el tratamiento ha de llevarse a cabo en un invernadero.

10 Como es bien sabido en la técnica, es deseable una concentración algo más alta del compuesto activo cuando el tratamiento ha de efectuarse en el campo. En ese caso, el intervalo preferido es desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 1000 ppm. de pirimidina 5-sustituída.

15 En el caso de los organismos patógenos para el césped, antes citados, se ha conseguido combatirlos empleando desde aproximadamente 0'56 hasta aproximadamente 11'2 gramos por área de la pirimidina 5-sustituída. La represión de los demás hongos del suelo mencionados anteriormente ha sido llevado a cabo empleando una proporción de aplicación por diseminación de aproximadamente 56 a 448 gramos/área de las pirimidinas 5-sustituídas.

20 Algunos de los nuevos compuestos han mostrado una inesperada actividad antibacteriana. Así, el alfa,alfa-difenil-5-pirimidinometanol y el 2-metil-5-difenilmetil-4,6-pirimidinodiol son activos contra el Agrobacterium



15 JUL

5 tumefaciens, el organismo causante de las agallas o mateduras de corona. Otros nuevos compuestos, que incluyen el 2,4,6-tricloro-5-difenilmetilpirimidina, 5-(2-clorodifenilmetil) pirimidina, 2-cloro-5-difenilmetilpirimidina, y 5-bis(4-clorofenil) metilpirimidina, son activos contra el Xanthomonas phaseoli, var. sojensis, el organismo causante del tizón bacteriano de la soja.

10 Además de las anteriores propiedades, las nuevas pirimidinas han mostrado una inesperada actividad herbicida. Además, los compuestos poseen una interesante actividad de inhibición del desarrollo. Así, la 5-(2-clorodifenilmetil)pirimidina ha demostrado inhibir el desarrollo del chupador del tabaco.

15 Otro de los nuevos compuestos, el alfa-(2-fluorofenil)-alfa-(3-fluorofenil)-5-pirimidinometanol, posee capacidad para inhibir la apertura de los brotes de las flores cortadas.

20 Otros compuestos, por ejemplo el alfa-alfa-difenil-5-pirimidinometanol y el alfa-(2-clorofenil)-alfa-(4-clorofenil)-5-pirimidinometanol, muestran propiedades anti-auxina.

25 Algunas de las nuevas pirimidinas, el alfa-(2-fluorofenil)-alfa-(3-fluorofenil)-5-pirimidinometanol, y el alfa-(2-clorofenil)-alfa-(4-clorofenil)-5-pirimidinometanol, tienen la capacidad, completamente inesperada y aún no explicada, de causar un aumento del número de flores y frutos producidos por las plantas de tomate, cuando dichas plantas son tratadas con uno de los compuestos aproximadamente 6 a 8 semanas antes de la formación de la flor.

30



Los nuevos pirimidinometanoles 5-sustituídos (X=OH en la fórmula genérica anterior) son preparados fácilmente con buenos rendimientos por medio de una síntesis explicada por el ejemplo siguiente: Una cetona adecuada, por ejemplo benzoilciclohexano, es disuelta en un disolvente compuesto de volúmenes iguales de tetrahidrofurano y éter etílico; la disolución es enfriada a -125°C , y, mientras es mantenida a esa temperatura, se le añade una disolución de 5-bromopirimidina en volúmenes iguales de tetrahidrofurano y éter etílico. Mientras la mezcla es mantenida a aproximadamente -125°C , se añade una disolución de n-butil litio en hexano. La mezcla de reacción es agitada durante toda la noche en frío, la mezcla de productos de la reacción es lavada sucesivamente con disolución acuosa de cloruro de amonio y con agua, y la capa orgánica es separada y secada sobre un agente desecante adecuado. La capa orgánica secada es concentrada hasta sequedad en vacío, y el residuo sólido es sometido a extracción con éter para separar los subproductos no deseados. El material insoluble en éter restante es identificado por análisis elemental como alfa-ciclohexil-alfafenil-5-pirimidinometanol.

En algunos casos es preferible un método alternativo, que es como sigue: En un matraz de reacción adecuado se mantiene éter seco en una atmósfera de nitrógeno seco, es enfriado hasta aproximadamente -118°C , y es añadida una disolución de butil litio en hexano, y después una disolución de 5-bromopirimidina en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción es enfriada hasta aproximadamente -125°C , y se añade una disolución de una cetona adecuada,

15 JU



5 por ejemplo 4-fluorobenzofenona, en tetrahidrofurano, a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantenga a aproximadamente -120°C . La mezcla de productos de reacción es agitada durante toda la noche, y calentada gradualmente hasta la temperatura ambiente. La mezcla es neutralizada con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y es sometida a extracción con éter. Los extractos en éter combinados son secados, concentrados hasta sequedad en vacío, y el material residual es disuelto en benceno y cromatografiado sobre columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo-benceno. EL producto obtenido de la fracción eluida con acetato de etilo-benceno 30:50 fué recristalizado a partir de un disolvente tal como el éter, y fué identificado como

10

15 alfa-(4-fluorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol.

20 Cuando X=H en la anterior fórmula genérica, algunos de los nuevos compuestos pueden ser preparados calentando el pirimidinometanol 5-sustituído (preparado como anteriormente) en una mezcla de ácido acético glacial y ácido yodhídrico acuoso al 47 por ciento, para reducir el grupo hidroxilo y producir el pirimidinometano 5-sustituído.

25 En otros compuestos en los que X=H, la preparación se lleva a cabo por la reacción entre un éster malónico adecuadamente sustituido y urea o acetamida, o similar. Por ejemplo: Una mezcla de de fenil-p-toluil malonato de dietilo y urea se deja reaccionar en un alcohol anhidro tal como el metanol, en presencia de metilato de sodio, para producir 2,4,6-trihidroxi-5-fenil-p-toluilmetilpirimidina. Este compuesto trihidroxilado se deja reaccionar

30

10-7-69

15 JUN



5 con oxidocloruro de fósforo en exceso, para producir 2,4,6-tricloro-5-fenil-p-toluilmetilpirimidina. La tricloropirimidina es hidrogenada después en presencia de trietilamina y carbón vegetal paladiado, para producir 5-fenil-p-toluilmetilpirimidina.

10 Cuando X=ciano en la fórmula general anterior, los nuevos compuestos pueden ser preparados de la manera siguiente: Una mezcla de difenilacetoniitrilo y 5-bromopirimidina se deja reaccionar en presencia de amida de potasio en un disolvente adecuado, tal como xileno, para producir alfa,alfa-difenil-5-pirimidinoacetoniitrilo.

15 Los compuestos en que X = alcoxi de C₁-C₃ son preparados dejando reaccionar un alcóxido inferior de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, etóxido de potasio, o propóxido de sodio, en disolución en alcohol, con un derivado análogo 5-halogenado del producto deseado (por ej. 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina), para producir el producto deseado (por ej. 5-(alfa-alcoxi de C₁-C₃ difenilmetil)pirimidina).

20 Si X = amino, los compuestos son preparados calentando una mezcla de la pirimidina análoga sustituida por halógeno, tal como la 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina, y amoníaco líquido en exceso, a una temperatura elevada de aproximadamente 100°C, en un recipiente de reacción herméticamente cerrado de acero inoxidable, durante un tiempo suficiente para que la reacción sea completa. El producto puede ser aislado en forma de la base libre, 5-(alfa-aminodifenilmetil)pirimidina, o en forma de una sal tal como el clorhidrato, bromhidrato, o similar.

30 De modo correspondiente, la 5-(alfa-hidroamilamino-



difenilmetil)pirimidina y los compuestos relacionados son preparados fácilmente dejando reaccionar hidroxilamina con 5-(alfa-clorodifenilmetil)-pirimidina o compuestos análogos 5-alfa-halogenados.

5 Siguiendo el mismo procedimiento general, la 5-(alfa-(2-imidazoliltio)difenilmetil)pirimidina es sintetizada fácilmente dejando reaccionar 2-mercaptoimidazol con alfa-cloro-5-difenilmetilpirimidina en presencia de una base tal como etóxido de sodio o potasio, en un disolvente
10 adecuado tal como etanol absoluto. La mezcla de productos de reacción es concentrada hasta sequedad a presión reducida, y el residuo sólido es puesto en suspensión o sometido a extracción con un disolvente tal como el benceno caliente, para disolver el producto, 5-(alfa-(2-
15 imidazoliltio)difenilmetil)pirimidina, que después cristaliza a partir del benceno.

Cuando X=anilino, los compuestos son preparados fácilmente calentando un análogo 5-halogenado tal como la 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina con anilina, en un
20 disolvente inerte tal como el benceno, sobre un baño de vapor de agua, durante un tiempo suficiente para que la reacción sea completa. El clorhidrato de anilina que precipita es separado por filtración, el filtrado es concentrado en vacío hasta sequedad, y el residuo es recristalizado a partir de un disolvente adecuado, tal como el
25 éter etílico, para dar 5-(alfa,alfa-difenil-alfa-anilino-metil)pirimidina.

Aun cuando los compuestos de la presente invención han sido definidos en términos de una fórmula estructural
30 que muestra las nuevas características estructurales de



los compuestos que se reivindican, y que indica la presencia en ellos de ciertos radicales orgánicos muy conocidos, incluyendo el fenilo, alcoholilo, furilo, tienilo y cicloalcoholilo, los expertos en la técnica admitirán que estos radicales pueden llevar uno o más sustituyentes sin apartarse en modo alguno del espíritu de la invención, y sin alterar las propiedades de los nuevos compuestos como para separarlos de la invención o sacarlos de su alcance. Por consiguiente, los compuestos que tienen la nueva estructura de la presente invención y que llevan estos sustituyentes han de ser considerados como equivalentes de los compuestos no sustituidos, y han de considerarse comprendidos en el objeto de la invención. Entre estos átomos radicales sustituyentes para R, R¹ y X de la fórmula anterior, se encuentran el cloro, bromo, flúor, yodo, trifluorometilo, hidroxilo, metilo, etilo, metoxilo, metilmercapto, metilsulfonilo, nitro, dialcoholilamino, y similares.

En los siguientes ejemplos se describen con detalle los métodos empleados para preparar los nuevos compuestos de esta invención. No obstante, no ha de considerarse que la invención está limitada por ellos ni en su espíritu ni en su alcance, ya que para los expertos en la técnica será evidente que pueden ponerse en práctica muchas modificaciones, tanto en los materiales como en los métodos, incluidas en el objeto y espíritu de esta Memoria.

Ejemplo 1

Alfa-ciclohexil-alfa-fenil-5-pirimidinometanol

A una disolución de 0'1 moles de benzoilciclohexano



15

en 250 ml. de una mezcla de volúmenes iguales de tetrahi
 drofurano y éter, y enfriada a 1-25°C, fué añadida una di
 solución de 0.1 moles de 5-bromopirimidina en el mismo
 disolvente mixto. La mezcla fué agitada y mantenida a
 5 aproximadamente -125°C en un baño de refrigeración com-
 puesto de nitrógeno líquido y etanol, y a la disolución
 enfriada se añadieron 60 ml. de una disolución al 15 por
 ciento de n-butil litio en n-hexano, y la mezcla de reac-
 ción fué agitada durante toda la noche.

10 La mezcla de productos de reacción fué lavada suce-
 sivamente con disolución acuosa al 10 por ciento de clo-
 ruro de amonio y con agua, y secada sobre carbonato de po-
 tasio anhidro. La disolución orgánica secada fué evapora-
 da hasta sequedad, produciendo un sólido que pesaba apro-
 15 ximadamente 14 g. El sólido fué sometido a extracción con
 éter y el sólido no disuelto fué lavado dos veces con
 éter. El material insoluble en éter fué identificado como
 alfa-ciclohexil-alfa-fenil-5-pirimidinometanol, con un
 punto de fusión de aproximadamente 156-157°C.

20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, con
 los materiales de partida apropiados, fueron preparados
 los compuestos siguientes, y aislados en forma de bases
 libres o de sales de adición de ácido de las mismas:

25 Alfa, alfa-bis(4-clorofenil)-5-pirimidinometanol. Pun-
 to de fusión vidrio.

Clorhidrato de alfa-fenil-alfa-(4-clorofenil)-5-piri-
 midinometanol. Punto de fusión: vidrio.

Alfa, alfa-bis(ciclohexil)-5-pirimidinometanol. Punto
 de fusión 142-144°C.

30 Alfa, alfa-bis(n-hexil)-5-pirimidinometanol. Punto



de fusión: líquido viscoso.

Alfa-ciclobutil-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 115-117°C.

5

Alfa-metil-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 70°C.

Alfa, alfa-bis(3-fluorofenil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: vidrio.

Alfa-(2-clorofenil)-alfa-(3-clorofenil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: amorfo.

10

Alfa, alfa-difenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 167-170°C.

Alfa-(2-clorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 154-156°C.

15

Alfa-(n-pentil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: líquido.

Alfa-(2-fluorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 139-141°C.

Hemi-eterato de alfa, alfa-bis(3,4-diclorofenil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 88-89°C.

20

Alfa-(fenil)-alfa-(2-tienil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión 140-142°C.

Alfa, alfa-bis(isopropil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión 115-118°C.

25

Alfa-(3,4-diclorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: amorfo.

Alfa-(2,4-diclorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: líquido viscoso.

Alfa-(4-nitrofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: amorfo.

30

Alfa-(2-fluorofenil)-alfa-(3-fluorofenil)-5-pirimi-



dinometanol. Punto de fusión: 104-108°C.

Alfa, alfa-bis(p-toluil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: amorfo.

5 Alfa-(2,4-dimetilfenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: amorfo.

Alfa-fenilalfa-(p-anisil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 95-97°C.

Alfa-fenil-alfa-(4-trifluorometilfenil)-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 125-127°C.

10 Alfa, alfa-difenil-4,6-dicloro-2-metil-5-pirimidinometanol. Punto de fusión: 110-112°C.

Ejemplo 2

5-bis(4-clorofenil)metilperimidina.

15 Una mezcla de 6 g. de alfa, alfa-bis(4-clorofenil)-5-pirimidinometanol, 200 ml. de ácido acético glacial, y 10 ml. de ácido yodhídrico al 47 por ciento, fué sometida a reflujo durante 40 minutos, vertida en agua, y la mezcla acuosa fué sometida a extracción varias veces con

20 éter. Las capas de éter combinadas fueron lavadas sucesivamente con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 por ciento, y agua, fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro, y evaporadas en vacío hasta sequedad. El residuo fué sometido a extracción con éter de petróleo,

25 y los extractos fueron concentrados. El producto fué obtenido en forma de un aceite espeso rojizo identificado por espectros de infrarrojos y de resonancia magnética nuclear (NMR) como 5-bis(4-clorofenil)metilpirimidina.

30 Siguiendo el mismo procedimiento general del Ejemplo 2, y con los materiales de partida apropiados, fueron pre-



parados los compuestos siguientes:

5-(2-fluorodifenilmetil)pirimidina. Punto de fusión: líquido.

5-(bis(3,4-diclorofenil)metil)pirimidina. Punto de fusión: líquido.

Ejemplo 3

Alfa, alfa-difenil-5-pirimidinoacetoneitrilo

A 0'1 moles de amida de potasio en amoniaco líquido se añadió una disolución de 0'1 moles de difenilacetoneitrilo en 300 ml. de xileno, y la mezcla fué calentada a reflujo durante aproximadamente 30 minutos para separar el amoniaco en exceso. A la disolución en xileno fué añadida una disolución de 0'1 moles de 5-bromopirimidina en 100 ml. de xileno, y la mezcla fué agitada durante unos 20 minutos. A la mezcla fueron añadidos después 20 ml. de dimetilformamida, y la mezcla fué sometida a reflujo durante aproximadamente una hora. La mezcla de productos de reacción fué enfriada en un baño de hielo y sometida a extracción con éter. La disolución en éter fué evaporada hasta sequedad, y el residuo disuelto en benceno y cromatografiado sobre una columna de alúmina, llevándose a cabo la elución con acetato de etilo. El eluido fué concentrado para dar alfa, alfa-difenil-5-pirimidinoacetoneitrilo en forma de un sólido con un punto de fusión de aproximadamente 98-100°C, identificado por espectro de NMR (resonancia magnética nuclear) y análisis elemental.

Ejemplo 4

2,4,6-tricloro-5-fenil-p-toluilmetilpirimidina

A una disolución de 22 g. (0'95 átomos-gramo) de so



5 dio en 500 ml. de etanol absoluto fué añadida una disolu-
ción de 33 g. (0'55 moles) de urea y 95 g. (0'28 moles)
de fenil-p-toluilmetil malonato de etilo en 500 ml. de eta-
nol absoluto, y la mezcla fué sometida a reflujo durante
aproximadamente dos horas. La mezcla de productos de reac-
ción fué enfriada y diluída con aproximadamente 1000 ml.
de agua y 500 ml. de éter. Las capas fueron separadas. La
capa acuosa fué lavada con aproximadamente 200 ml. de
éter. Los líquidos de lavado en éter fueron combinados
10 con la capa orgánica original, y lavados con 200 ml. de
agua. La capa acuosa lavada y los líquidos de lavado con
agua fueron combinados y acidulados con ácido clorhídri-
co acuoso concentrado. Se separó una capa aceitosa que so-
lidificó bajo vacío. El sólido crudo fué disuelto en hi-
15 dróxido de sodio acuoso diluído, y la disolución básica
fué acidulada con ácido acético. El sólido que se separó
fué recristalizado a partir de ácido acético, para produ-
cir un sólido cristalino con un punto de fusión de aproxi-
madamente 115°C, y que fué identificado por espectro NMR
20 como ácido 5-(fenil-p-toluilmetil)barbitúrico. Peso: 45
g.

25 Una mezcla de 39 g (0'13 moles) de ácido 5-(fenil-
p-toluilmetil)barbitúrico (preparado anteriormente), 116
g. (0'76 moles) de oxiclورو de fósforo, y 56 g. (0'38
moles) de N,N-dietilanilina, fué calentada a temperatura
de reflujo durante seis horas aproximadamente. La mezcla
de productos de reacción fué enfriada, diluída con una
mezcla de hielo triturado y agua, y se dejó reposar du-
rante aproximadamente una hora. La mezcla fué sometida a
30 extracción cinco veces con 300 ml. de éter, los extractos



combinados fueron secados, y el disolvente fué evaporado hasta sequedad sobre un baño de vapor de agua. El residuo restante fué sometido a extracción con éter de petróleo caliente (p. de ebul. = 60-70°C). La disolución en éter de petróleo fué enfriada, y se separó un producto cristallino con un punto de fusión de aproximadamente 112-113°C, y pesaba aproximadamente 30 g. Fué identificado, por espectro de NMR y análisis elemental como 2,4,6-tricloro-5-(fenil-p-toluilmetil)-pirimidina.

10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 4, y con los materiales de partida apropiados, fueron preparados otros compuestos, que se enumeran a continuación:

2,4,6-tricloro-5-(difenilmetil)pirimidina. Punto de fusión: 105-106°C.

15 2,4,6-tricloro-5-(fenil-p-anisilmetil)pirimidina. Punto de fusión 129-131°C.

2,4,6-tricloro-5-(fenil-o-clorofenilmetil)pirimidina. Punto de fusión 162-163°C.

20 2,4,6-tricloro-5-(1-fenil-n-heptil)pirimidina. Punto de fusión: aceite.

2,4,6-tricloro-5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina. Punto de fusión: aceite.

2,4,6-tricloro-5-(1-fenil-n-butil)pirimidina. Punto de fusión: 72°C.

25 Ejemplo 5.
5-(fenil-p-toluilmetil)pirimidina

Una mezcla de 15 g. (0.041 moles) de 2,4,6-tricloro-5-(fenil-p-toluilmetil)pirimidina, 12.5 g. (0.124 moles) de trietilamina, 100 ml. de dioxano seco, y 1 g. de



carbón vegetal paladiado al 5 por ciento, fué hidrogenada sobre un vibrador de Paar a una presión inicial de 1.05 kg/cm² durante aproximadamente 5 horas, tiempo durante el cual fué absorbida la cantidad teórica de hidrógeno. Una vez completada la hidrogenación, la mezcla de productos de reacción fué concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo fué disuelto en benceno y cromatografiado sobre una columna de alúmina, eluyendo con acetato de etilo. Fué obtenido un sólido que fué recristalizado a partir de éter de petróleo, produciendo un material cristalino con un punto de fusión de aproximadamente 71-72°C, y que fué identificado por espectro de NMR y análisis elemental como 5-(fenil-p-toluilmetil)pirimidina. Peso: 8 g.

5
10
15
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 5, y con los materiales de partida apropiados, fueron preparados otros compuestos, que se enumeran a continuación.

5-(Difenilmetil)pirimidina. Punto de fusión: 83°C.

5-(fenil-p-anisilmetil)pirimidina. Punto de fusión: aceite.

20
5-(fenil-o-clorofenilmetil)pirimidina. Punto de fusión: 107-108°C.

5-(1-fenil-n-heptil)pirimidina. Punto de fusión: aceite.

25
5-(1-fenil-n-butil)pirimidina. Punto de fusión: aceite.

5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina. Punto de fusión: aceite.

Ejemplo 6

5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina

30
A una disolución en reflujo de 40 g. de alfa, alfa-



difenil-5-pirimidinometanol en 200 ml. de xileno fué añadido gas de cloruro de hidrógeno anhidro a través de un tubo de burbujeo, y el agua sub-producto fué recogida en un colector Dean-Stark. La mezcla de productos de reacción fué concentrada en vacío hasta sequedad. El residuo seco fué lavado con éter etílico para separar el material de partida, y el residuo insoluble en éter etílico fué disuelto en éter de petróleo caliente. El éter de petróleo evaporado hasta sequedad, y el residuo fué recristalizado a partir de éter, obteniéndose un producto sólido que pesaba 6 g., y que tenía un punto de fusión de aproximadamente 92-94°C. El producto fué identificado como 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina, por medio de análisis elemental y espectro de NMR.

15

Ejemplo 7

5-(alfa,alfa-difenil-alfa-anilinometil)pirimidina

Una mezcla de 5 g. de 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina, 10 ml. de anilina, y 40 ml. de benceno, fué calentada durante aproximadamente una hora sobre baño de vapor. La mezcla de productos de reacción fué enfriada y filtrada para separar clorhidrato de anilina, y el filtrado fué concentrado hasta sequedad. El residuo sólido fué recristalizado a partir de éter etílico, produciendo un producto cristalino amarillo que pesaba 2 g., y que tenía un punto de fusión de aproximadamente 140-144°C. El producto fué identificado, por medio del espectro de NMR, como 5-(alfa,alfa-difenil-alfa-anilinometil)pirimidina.

25

Ejemplo 8

5-(alfa,alfa-difenil-alfa-hidroxilamino)pirimidina

30

15 JU



Una mezcla de 5 g. de 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina e hidroxilamina en exceso en etóxido de sodio etanólico, fué sometida a reflujo durante aproximadamente una hora. La mezcla de productos de reacción fué evaporada hasta sequedad, y el residuo fué sometido a extracción con benceno. La disolución en benceno fué filtrada, concentrada hasta sequedad, y el residuo fué sometido a extracción con éter. El extracto en éter fué concentrado hasta sequedad, produciendo una sustancia cruda con un punto de fusión de aproximadamente 110-125°C, identificada por espectros de NMR e infrarrojos como 5-(alfa,alfa-difenil-alfa-hidroxilamino)pirimidina.

Ejemplo 9

5(alfa-etoxidifenilmetil)pirimidina

Fuó preparada una mezcla de 10 g. de 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina y una disolución saturada de amoníaco líquido en etanol absoluto, y tuvo lugar una reacción exotérmica. Cuando la reacción exotérmica hubo decrecido en intensidad, la mezcla de productos de reacción fué filtrada, y el filtrado fué evaporado hasta sequedad. El residuo sólido fué sometido a extracción con cloroformo, y la disolución en cloroformo se dejó reposar durante toda la noche a temperatura ambiente. Los cristales crudos que se separaron fueron disueltos en acetato de etilo y cromatografiados sobre alúmina, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo como disolvente de elución. Del eluido fué obtenido un sólido con un punto de fusión de aproximadamente 95-97°C, y fué identificado por espectro de NMR y análisis elemental como 5-(alfa-etoxidifenil



metil)pirimidina.

Ejemplo 10

5-(alfa-aminodifenilmetil)pirimidina

5

Una mezcla de 12 g. de 5-(alfa-clorodifenilmetil) pirimidina y un exceso de amoníaco líquido fué calentada a una temperatura de aproximadamente 100°C durante aproximadamente dos horas, en un recipiente de reacción cerrado de acero inoxidable y de alta presión. El producto de reacción fué separado del recipiente de reacción, se dejó evaporar el amoníaco en exceso, y el residuo fué sometido a extracción con benceno. La disolución en benceno fué concentrada para producir un material cristalino con un punto de fusión de aproximadamente 135-137°C. El producto fué identificado como 5-(alfa-aminodifenilmetil)pirimidina por medio de su espectro de NMR y su análisis elemental.

10

15

Ejemplo 11

5-(alfa-(2-imidazoliltio)difenilmetil)pirimidina

20

Fuó preparada la sal de potasio de 2-mercaptoimidazol añadiendo 10 g. de 2-mercaptoimidazol a una disolución en etanol de etóxido de potasio preparada a partir de 1 g. de potasio y 200 ml. de etanol absoluto. A la mezcla anterior se añadieron 5 g. de 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina, y la mezcla de reacción fué calentada a reflujo durante dos horas aproximadamente. La mezcla de productos de reacción fué concentrada en vacío hasta sequedad, y el residuo fué sometido a extracción con benceno caliente. El extracto en benceno fué enfriado, y a partir

25

30



del mismo cristalizó un producto sólido, que pesaba 3 g. y que tenía un punto de fusión de aproximadamente 165-167 °C. Fue identificado como 5-(alfa-(2-imidazoliltio)difenilmetil)pirimidina por análisis elemental y espectro de NMR.

Ejemplo 12

5-(alfa-fenilfenetil)pirimidina

A sodamida en amoníaco líquido, preparada por adición de 1.2 g. (0.05 átomos-gramo) de sodio a 500 ml. de amoníaco líquido, fueron añadidos 8.3 g. (0.05 moles) de 5-bencilpirimidina, y la mezcla rojo-parda resultante fue agitada durante aproximadamente 10 a 15 minutos. Fue añadida una disolución de 6.3 g. (0.05 moles) de cloruro de bencilo en 15 ml. de éter anhidro, y la mezcla de reacción fue agitada durante aproximadamente una hora. A la mezcla de productos de reacción fueron añadidos 200 ml. de éter, y la mezcla fue evaporada casi hasta sequedad sobre un baño de vapor. El residuo fue puesto de nuevo en suspensión con 200 ml. de éter, y evaporado hasta sequedad. El residuo seco fue disuelto en una mezcla de aproximadamente 500 ml. de éter y 200 ml. de agua, y la capa de éter fue separada, y secada sobre sulfato de magnesio anhidro. El agente desecante fue separado por filtración, y precipitó un sólido a partir de la disolución en éter. Por reposo, el sólido se transformó en un aceite, que fue disuelto en benceno y cromatografiado sobre una columna de alúmina, llevándose a cabo la elución con una mezcla de acetato de etilo y benceno. A partir del eluido fue obtenido un producto sólido que, después de su recristali-



zación a partir de éter de petróleo, daba un punto de fusión de aproximadamente 80-82°C. El producto cristalino pesaba aproximadamente 5 g., y fué identificado como 5-(alfa-fenilfenetil)pirimidina por análisis elemental y por su espectro de NMR.

Ejemplo 13

2-metoxi-5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina
4-metoxi-5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina

A una mezcla de 40 g. (0'09 moles) de 2,4,6-tricloro-5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina y un disolvente compuesto de 250 ml. de dioxano seco y 500 ml. de metanol seco, fueron añadidos 8 g. de carbón vegetal paladiado y 15 g. de gránulos de hidróxido de potasio, y la mezcla fué hidrogenada en un vibrador de Paar a una presión de hidrógeno de 2'8 kilogramos por centímetro cuadrado. La mezcla de productos de reacción fué filtrada para separar el catalizador, y el filtrado fué concentrado hasta sequedad en vacío. El residuo fué disuelto en una mezcla compuesta de 300 ml. de agua y 300 ml. de éter etílico, la capa de éter fué separada y secada, y el éter fué evaporado hasta sequedad sobre baño de vapor de agua. El residuo fué disuelto en benceno y cromatografiado sobre una columna de alúmina. La elución fué efectuada con una mezcla de benceno y acetato de etilo en proporciones de hasta una concentración de aproximadamente 10 por ciento de acetato de etilo. Se obtuvo una cantidad total de aproximadamente 14 g. de un aceite. El aceite fué disuelto en benceno y colocado en una columna de alúmina de 0'91 m. que contenía aproximadamente 800 g. de alúmina. El mate-



rial fué eluido empleando un disolvente mixto de aproximadamente 2 por ciento de acetato de etilo en benceno. Las primeras fracciones fueron concentradas, obteniéndose 3'5 g. de producto, identificado por su espectro de NMR como 2-metoxi-5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina.

Las fracciones siguientes, que totalizaban 4'0 g. una vez concentradas hasta sequedad, fueron combinadas, y se comprobó por espectro de NMR que era una mezcla no deseable, y se fueron desechadas. Las últimas fracciones, que pesaban 5'5 g., fueron obtenidas utilizando un disolvente de elución de 10 por ciento de acetato de etilo en benceno, y fueron identificadas por espectro de NMR como 4-metoxi-5-(1-fenil-n-tridecil)pirimidina.

Ejemplo 14

5-(alfa-acetaminodifenilmetil)pirimidina

Una mezcla de 4'5 g. de 5-(alfa-aminodifenilmetil)pirimidina y 50 ml. de anhídrido acético fué calentada hasta que se obtuvo una disolución homogénea. La mezcla de productos de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche, y después fué concentrada en vacío para separar el disolvente, dejando un residuo seco. El residuo fué recristalizado a partir de benceno caliente, dando aproximadamente 2'5 g. de producto cristalino con un punto de fusión de aproximadamente 187-189°C. El producto fué identificado como 5-(alfa-acetaminodifenilmetil)pirimidina por análisis elemental y espectro de NMR.

Ejemplo 15

Alfa-(4-fluorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol



A 300 ml de éter anhidro mantenido en una atmósfera de nitrógeno seco, en un matraz de reacción de 3 bocas y fondo redondo equipado adecuadamente, enfriado a -118°C por medio de un baño de refrigeración de alcohol-nitrógeno líquido, fueron añadidos 170 ml. (0'3 moles) de una di-

5 solución de 15 por ciento de butil litio en hexano. El enfriamiento, la agitación, y la atmósfera de nitrógeno seco fueron continuados, al mismo tiempo que era añadida una disolución de 0'3 moles de 5-bromopirimidina en 150

10 ml. de tetrahidrofurano seco, y todo el conjunto fué agitado durante aproximadamente dos horas. La temperatura de la mezcla de reacción fué disminuída hasta -125°C , y fué añadida lentamente una disolución de 0'3 moles de 4-fluorobenzofenona en 150 ml. de tetrahidrofurano seco, manteniendo al mismo tiempo la temperatura de la mezcla a

15 -120°C aproximadamente. La mezcla de productos de reacción fué agitada durante toda la noche y calentada hasta la temperatura ambiente. La mezcla de productos de reacción fué neutralizada por adición de una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla neutralizada

20 fué sometida a extracción con éter, y los extractos en éter combinados fueron secados sobre carbonato de potasio anhidro, filtrados y concentrados hasta sequedad en vacío, y el residuo fué disuelto en benceno. La disolución en

25 benceno fué cromatografiada sobre 1500 g. de gel de sílice, efectuándose la elución con una mezcla de acetato de etilobenceno, utilizando una técnica de elución en gradiente. La fracción obtenida empleando un disolvente que contenía acetato de etilo: benceno 30:50 fué concentrada

30 hasta sequedad a presión reducida, obteniéndose 52 g. de



un producto con un punto de fusión de aproximadamente 112-114°C, tras su recristalización a partir de éter. El producto fué identificado por análisis elemental y espectro de NMR como alfa(4-fluorofenil)-alfa-fenil-5-pirimidinometanol.

Ejemplo 16

2-metil-4,6-dicloro-5-(difenilmetil)pirimidina

Una mezcla de 16 g. de metóxido de sodio, 28 g. de difenilmetil malonato de etilo, y 9'5 g. de clorhidrato de acetamidina en 250 ml. de metanol anhidro, fué agitada y sometida a reflujo durante seis horas aproximadamente. La mezcla de productos de reacción fué evaporada hasta sequedad en vacío, el residuo fué disuelto en aproximadamente un litro de agua, y la mezcla fué acidulada con ácido clorhídrico acuoso concentrado, con lo que precipitó un sólido blanco. El sólido fué separado por filtración y recristalizado a partir de hidróxido de amonio hirviendo, cristalizando el producto a medida que se evaporaba el amoníaco en exceso. El producto sólido fué separado por filtración y secado poniéndolo en suspensión en benceno hirviendo, dando 17 g. de producto con un punto de fusión de aproximadamente 355°C (con desc.), e identificado por su espectro de NMR como 2-metil-4,6-dihidroxi-5-(difenilmetil)pirimidina.

Una mezcla de 12 g. de 2-metil-4,6-dihidroxi-5-difenilmetil)pirimidina y 300 ml. de oxiclорuro de fósforo fué sometida a reflujo durante aproximadamente una hora. La mezcla de productos de reacción fué concentrada a presión reducida para separar el exceso de oxiclорuro de fósforo



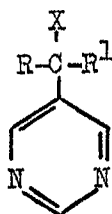
foro, fué vertida en una mezcla de hielo triturado y agua, y fué sometida a extracción varias veces con éter etílico. Los extractos en éter fueron concentrados para producir 1.1 g. de producto con un punto de fusión de aproximadamente 112-115°C, y que fué identificado por su espectro de NMR como 2-metil-4,6-dicloro-5-(difenilmetil)pirimidina.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 27 de Abril de 1967, bajo el Nº 634.074 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto pesticida de pirimidina caracterizado por la fórmula

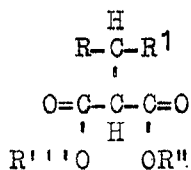


en la que R es alcohilo de C₁-C₁₃, cicloalcohilo de C₃-C₈, o fenilo; R¹ es bencilo, fenilo, tienilo, furilo, alcohilo de C₁-C₁₃ o cicloalcohilo de C₃-C₈; X es hidrógeno,



hidroxilo, aciloxi inferior, halo-, amino, (acilo infe-
 rior)amino, alcoholo de C₁-C₃, ciano, alcoxi de C₁-C₃,
 alcoholmercapto de C₁-C₃, heterociclo-mercapto, anilino,
 o hidroxilamino; los sustituyentes de R, R¹ y X; o una
 5 sal de adición de ácido del mismo, no fitotóxica; y exclu-
 yendo la 5-isopropilpirimidina y la 5-isohexilpirimidina,
 procedimiento que comprende (A) cuando X es un grupo hi-
 droxilo, hacer reaccionar una 5-halopirimidina, una ceto-
 na de la fórmula R-C:O-R¹, en la que R y R¹ son como han
 10 sido definidos anteriormente, y un alcohol-metal alcali-
 no, en frío, en presencia de un disolvente orgánico polar
 o mezcla de disolventes, de bajo punto de fusión; (B)
 cuando X es un átomo de hidrógeno, hacer reaccionar (1)
 un éster de ácido malónico sustituido de la fórmula

15



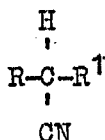
20

25

en la que R y R¹ son como han sido definidos anteriormen-
 te y R'' y R''' son radicales de alcoholo inferior, con
 urea o con un derivado de la misma adecuadamente susti-
 tuído; hacer reaccionar el derivado de ácido barbitúrico
 así obtenido con un oxihalogenuro de fósforo, e hidrogenar
 el derivado de trihalopirimidina resultante así obte-
 nido; ó (2) un alcohol producido según la operación (A)
 anterior con un agente reductor, para sustituir el grupo
 hidroxilo por un átomo de hidrógeno; (C) cuando X es un
 grupo ciano, hacer reaccionar una 5-halopirimidina con



un compuesto de la fórmula



en la que R y R¹ son como han sido definidos anteriormente, en presencia de un disolvente y una amida de metal alcalino; (D) cuando X es un átomo de halógeno, hacer reaccionar un alcohol producido según la operación (A) anterior con un agente halogenante, para sustituir el grupo hidroxilo del alcohol por el correspondiente átomo de halógeno; (E) cuando X es alcóxido de C₁-C₃, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior con el correspondiente alcóxido de metal alcalino en disolución en alcohol o con una disolución saturada de amoníaco líquido en el alcohol seco correspondiente; (F) cuando X es un grupo amino, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior con amoníaco líquido, a temperatura y presión elevadas; (G) cuando X es un grupo hidroxilamino, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior con hidroxilamina, en presencia de un alcóxido de metal alcalino y un alcohol; (H) cuando X es un grupo anilino, hacer reaccionar una 5-alfa-halopirimidina, producida según la operación (D) anterior, con anilina, en presencia de un disolvente inerte y a temperatura elevada; (I) cuando X es un grupo alcohol mercapto de C₁-C₃ o un heterociclomercapto, hacer reaccionar el mercaptano correspondiente con una 5-alfa-halopirimidina producida según la operación (D) anterior, en



presencia de una base y un disolvente inerte; (J) cuando X es aciloxi inferior o acilamino inferior, hacer reaccionar un alcohol producido según la operación (A) anterior, o una amina producida según la operación (F) anterior, respectivamente, con el correspondiente ácido alcanoico inferior o un derivado reactivo del mismo, y opcionalmente, hacer reaccionar el producto obtenido por cualquiera de las operaciones citadas con un ácido seleccionado, para proporcionar una sal no fitotóxica del mismo.

5
10 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar benzoilciclohexano y 5-bromopirimidina, en presencia de n-butil litio, a -125°C , en una mezcla de tetrahidrofurano, éter y hexano.

15 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-bis(4-clorofenil)pirimidinometanol y ácido yodhídrico en ácido acético glacial.

20 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar urea y fenil-p-toluilmetil malonato de etilo en alcohol anhidro, separar el correspondiente derivado de ácido barbitúrico, calentar dicho derivado con oxiclорuro de fósforo en un disolvente orgánico básico a reflujo, separar el compuesto intermedio de 2,4,6-tricloro-5-(fenil-p-toluil)pirimidina, e hidrogenar dicho compuesto intermedio sobre carbón vegetal paladiado, en presencia de un disolvente inerte y a temperatura elevada.

25 5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-bromopirimidina y difenilacetonitrilo en presencia de una amida de metal alcalino, en un disolvente inerte y a temperatura de reflujo



jo.

5 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar alfa, alfa-difenil-5-pirimidinometanol con cloruro de hidrógeno seco en un disolvente inerte a temperatura de reflujo.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina y anilina en un disolvente inerte, a temperatura elevada.

10 8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina e hidroxilamina en presencia de un alcóxido de metal alcalino, en un disolvente de alcohol a reflujo.

15 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina y una disolución saturada de amoníaco líquido en etanol absoluto.

20 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina y amoníaco líquido, a temperatura y presión elevadas.

25 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar la sal de potasio de 2-mercaptoimidazol con 5-(alfa-clorodifenilmetil)pirimidina, en un disolvente inerte a temperatura de reflujo.

30 12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar 5-(alfa-aminodifenilmetil)pirimidina y anhídrido acético en mezcla íntima a temperatura ambiente.

15



13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado por hacer reaccionar 4-fluorobenzofenona y
5-bromopirimidina, en presencia de n-butil litio a aproxi-
madamente -118°C , en una mezcla de tetrahidrofurano, éter
y hexano.

5

14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado por hacer reaccionar clorhidrato de acetamidi-
na y difenilmetil malonato de etilo, en presencia de un
alcóxido de metal alcalino en alcohol seco, y hacer reac-
cionar con oxiclorigeno de fósforo la 2-metil-4,6-dihidroxí-
5-(difenilmetil)pirimidina resultante.

10

15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado por hidrogenar 2,4,6-tricloro-5-(1-fenil-n-
tridecil)pirimidina, en una mezcla de dioxano y metanol,
sobre carbón vegetal paladiado.

15

16.- Un procedimiento para preparar un compuesto
pesticida de pirimidina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de y para los fines especificados.

20

Esta Memoria consta de treinta y seis hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 JUL 1969

P. A.

Alberto de Elzaburo
Indice