



Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein  
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

**(12) FASCICULE DU BREVET A5**

(11)

**645 105**

(21) Numéro de la demande: 6103/80

(73) Titulaire(s):  
Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)

(22) Date de dépôt: 12.08.1980

(30) Priorité(s): 02.11.1979 US 090781

(72) Inventeur(s):  
Kress, Thomas Joseph, Indianapolis/IN (US)  
Szymanski, Edward Fred, Indianapolis/IN (US)

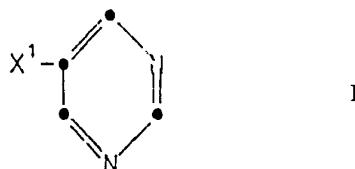
(24) Brevet délivré le: 14.09.1984

(45) Fascicule du brevet  
publié le: 14.09.1984

(74) Mandataire:  
E. Blum & Co., Zürich

**(54) Procédé de préparation de 5-halopyrimidines.**

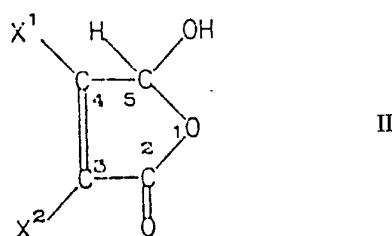
(57) Pour préparer une 5-halopyrimidine de formule



dans laquelle  $X^1$  est le chlore ou le brome, on fait réagir une 2(5H)-furanone de formule

phénoxy ou phénoxy mono- ou disubstitué par des radicaux chloro, fluoro, alkyle en  $C_1-C_3$ , alcoxy en  $C_1-C_3$ , carboxy ou amino qui peut être substitué par un ou deux groupements alkyle en  $C_1-C_3$ , avec au moins 5 moles de formamide par mole de 2(5H)-furanone.

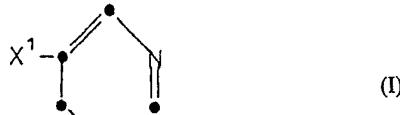
Les composés obtenus sont utiles comme intermédiaires de synthèse.



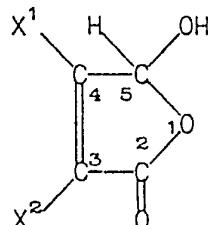
dans laquelle  $X^1$  est le chlore ou le brome et  $X^2$  est un atome de chlore ou de brome ou un groupement

## REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'une 5-halopyrimidine de formule:



dans laquelle X<sup>1</sup> est le chlore ou le brome, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre une 2(5H)-furannone de formule:



dans laquelle X<sup>1</sup> est le chlore ou le brome et X<sup>2</sup> est un atome de chlore ou de brome ou un groupement phén oxy ou phén oxy mono- ou disubstitué par des radicaux chloro, fluoro, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxy ou amino qui peut être substitué par un ou deux groupements alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en contact avec au moins 5 mol de formamide par mole de 2(5H)-furannone.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le contact se fait en présence d'acide borique ou d'anhydride borique.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le contact se fait en présence d'eau ou d'un alcool en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le contact se fait en présence de méthanol.

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la température est de 150 à 200°C.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la température est de 175 à 185°C.

7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que chaque mole de 2(5H)-furannone est en contact avec de 8 à 12 mol de formamide.

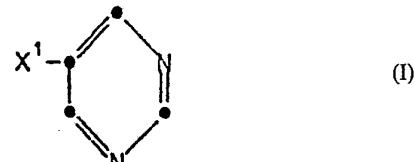
8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, pour préparer la 5-bromopyrimidine, qui consiste à mettre une 2(5H)-furannone dans laquelle X<sup>1</sup> est le brome en contact avec le formamide.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la 2(5H)-furannone est la 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone.

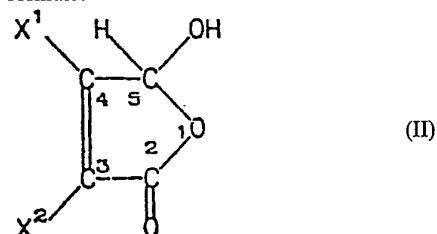
(1951), qui décrit la préparation de la 5-chloro-2-aminopyrimidine par réaction de la guanidine et de la 2-chloro-3-hydroxyacroléine.

L'invention décrite ici a une certaine parenté avec les procédés de la technique antérieure mais se distingue nettement de la technique antérieure par sa commodité et sa facilité, ainsi que par des distinctions chimiques évidentes.

Cette invention fournit un procédé économique et commode de préparation d'une 5-halopyrimidine de formule:



dans laquelle X<sup>1</sup> est le chlore ou le brome, qui consiste à mettre une 2(5H)-furannone de formule:



dans laquelle X<sup>1</sup> est le chlore ou le brome et X<sup>2</sup> est un atome de chlore ou de brome ou un groupement phén oxy ou phén oxy mono- ou disubstitué par des radicaux chloro, bromo, fluoro, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, carboxy ou amino qui peut être substitué par un ou deux groupements alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, en contact avec au moins 5 mol de formamide par mole de 2(5H)-furannone.

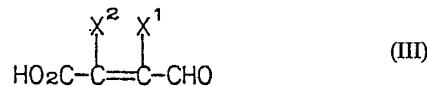
Avant de décrire la présente invention en détail, on traitera d'abord de quelques questions de nomenclature et de terminologie.

Les températures sont indiquées en degrés Celsius dans tout le document.

Les expressions alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> et alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> comprennent des groupements comme méthyle, éthyle, propyle, méthoxy, éthoxy et isopropoxy.

Les 2(5H)-furannones qui sont les composés de départ dans ce procédé ont porté divers noms dans le passé, ce qui crée des ambiguïtés lorsque l'on lit la technique antérieure. Ces furannones ont parfois été appelées comme des dérivés de l'acide mucique, et de ce fait ont été appelées acide mucochlorique, acide mucobromique, acide mucophén oxychlorique, acide bromochlorique, etc. Les composés ont également été appelés acides 3-formylacryliques, acides β-formylacryliques, acides 4-oxo-2-buténiques et acides maléal-déhydiques.

Il est plus important de noter que les 2(5H)-furannones de départ peuvent exister sous la forme d'une chaîne ouverte comme suit:



Lorsqu'ils prennent la forme d'une chaîne ouverte, les substances de départ pourraient également être appelées 2-halo-3-carboxy-acroléines. Dans le présent document cependant, on considérera que les composés existent sous la forme cyclique, bien qu'il soit évident que les composés de départ existent en fait en équilibre entre les formes cyclique et à chaîne ouverte.

L'examen des formules des produits et des composés de départ de ce procédé montre que le substituant 5-halo du produit est le substituant X<sup>1</sup> de la substance de départ. Ainsi, si l'on désire la 5-bromopyrimidine, le substituant X<sup>1</sup> de la substance de départ sera un atome de brome.

On verra également que chaque mole de produit à faire nécessite 1 mol de furannone et 2 mol de formamide. Les besoins matériels du procédé exigent cependant que chaque mole de furannone soit mise en contact avec au moins environ 5 mol de formamide. On peut utiliser des quantités plus importantes de formamide, comprises entre 5

Cette invention fournit un procédé économique et commode de préparation de 5-chloro- ou 5-bromopyrimidine, par réaction à température élevée du formamide avec une 4-halo-5-hydroxy-2(5H)-furannone.

Les pyrimidines ont été étudiées par de nombreux chimistes organiciens et les 5-halopyrimidines sont fréquemment mentionnées dans la littérature. Par exemple, le brevet des E.U.A. N° 3824292 décrit la préparation de la 5-bromopyrimidine par condensation de la 2-bromo-3-méthoxyacroléine avec le formamide, en citant Bredereck, «Chem. Ber.», 95, 803-09 (1962). L'article de Bredereck décrit la préparation de 5-halopyrimidines par réaction du formamide avec des 2-halotétracooxypropanes.

Une autre préparation intéressante est décrite par Buděšinsky, «Coll. Czech. Chem. Comm.», 14, 223-35 (1949), C.A. 44, 1516e (1950), où l'on prépare des 4-carboxy-5-halopyrimidines 2-substituées par réaction d'amidines substituées avec des 2,3-dihalo-3-carboxyacroléines.

Un autre article intéressant de la technique antérieure est un article de Yanagita et Fukushima, «J. Pharm. Soc. Japan», 71, 39-40

et 15 mol par mole de furannone. Le rapport le plus avantageux pour les réactifs est de 8 à 12 mol de formamide par mole de furanone.

La réaction est effectuée à des températures assez élevées, de 150 à 200°, et de préférence entre 175 et 185°. La température élevée de la réaction permet non seulement une transformation très rapide en produit désiré, mais également la séparation facile du produit qui distille du mélange réactionnel au fur et à mesure de sa formation.

On préfère effectuer la réaction de ce procédé en présence d'acide borique ou d'anhydride borique ( $B_2O_3$ ). Le composé du bore n'est pas essentiel à la préparation des 5-halopyrimidines par ce procédé, mais son utilisation améliore les rendements du procédé. On préfère utiliser environ 0,5 mol du composé de bore par mole de furannone de départ. Des quantités de composé de bore de 0,05 mol à 1 mol par mole de furannone sont également efficaces et peuvent être utilisées si on le désire.

La vitesse de la réaction est très élevée aux températures élevées que l'on utilise. En conséquence, il est plus avantageux de mélanger les réactifs lentement pour que la réaction se fasse très rapidement et que le produit distille du mélange réactionnel aussi rapidement qu'il se forme. Il est encore plus avantageux de placer une partie du formamide et du composé de bore, si on en utilise, dans un récipient de réaction à la température désirée et d'ajouter lentement au récipient de réaction la furannone dissoute dans du formamide supplémentaire.

Bien que l'utilisation de solvants réactionnels à point d'ébullition élevé se soit révélée désavantageuse, l'utilisation de liquides de bas point d'ébullition dans le mélange réactionnel peut être utile pour aider à la distillation. Les exemples illustrent l'utilisation de l'eau et du méthanol dans ce but. On peut également utiliser d'autres alcools à faible point d'ébullition, comprenant en particulier les alcanols en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

Quand on utilise un liquide de faible point d'ébullition dans le mélange réactionnel, il est mélangé de la façon la plus avantageuse avec la solution de furannone et de formaldéhyde que l'on ajoutera lentement au récipient de réaction. De cette façon, le liquide de faible point d'ébullition est constamment disponible pour aider à bâiller les vapeurs de produit hors du récipient de réaction.

Il est évidemment possible de combiner simplement les réactifs, de préférence en présence d'un composé du bore comme décrit précédemment, et d'élever la température à l'intervalle décrit, en recueillant le produit lorsqu'il distille du récipient de réaction. Quand le procédé est effectué de cette manière, la réaction sera terminée en des périodes de temps très courtes comprises entre environ 1 min et 60 min une fois que la température a atteint l'intervalle désiré. Il est cependant plus avantageux d'ajouter l'un des réactifs au récipient de réaction chaud de manière lente maîtrisée pour que la réaction ait lieu aussi rapidement que possible.

La 5-halopyrimidine obtenue est facilement isolée du contenu du ballon récepteur, le plus facilement par extraction avec un alcane, en particulier l'heptane. On cristallise ensuite le produit dans l'heptane avec un bon rendement et une bonne pureté, et on extrait du produit supplémentaire à partir de la couche aqueuse provenant de l'extraction par l'heptane, à l'aide d'un solvant comme le chloroforme. Les exemples ci-dessous illustrent mieux la séparation.

Les composés de départ et les produits de la réaction ont tous été utilisés préalablement dans le domaine de la chimie organique. La 5-bromopyrimidine obtenue a été utilisée comme subsance de départ dans le brevet des E.U.A. N° 3868244 qui prépare des 5-pyrimidineméthanols par réaction des cétones substituées de façon appropriée avec la 5-bromopyrimidine.

L'autre produit de ce procédé, la 5-chloropyrimidine, n'a pas encore trouvé une utilisation importante sur le plan économique. Sa préparation est décrite par Chan et Miller, «Aust. J. Chem.», 20, 1959-1600 (1967), qui utilise un procédé en cinq étapes partant de la réaction du tétraméthoxypropane avec la guanidine pour former la 2-aminopyrimidine. Comme il est indiqué par la suite dans ce document, la 5-chloropyrimidine réagit facilement avec les agents d'alkyl-

lation, comme les alkylolithiums, en donnant des 4-alkyl-5-chlorodihydropyrimidines qui sont actives sur le plan biologique.

Les chimistes organiciens connaissent les furannones de départ.

La 3,4-dichloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone et la 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone peuvent maintenant toutes deux être achetées dans le commerce. Elles sont préparées par halogénéation du furfural comme décrit dans le brevet des E.U.A. N° 2821553 et dans «Organic Syntheses», vol. IV, p. 688, John Wiley and Sons, New York (1963). Le dérivé 3-bromo-4-chloro est préparé comme décrit par Kuh et Shepard, «J. Am. Chem. Soc.», 75, 4597-99 (1953). Les auteurs ajoutent du furfural et du chlore continuellement à un mélange de brome aqueux et d'acide bromhydrique à 75° et obtiennent un rendement de 90% en composé désiré. Il faut noter qu'une certaine quantité du composé dichloré est également produite et doit être séparée avant l'utilisation de l'intermédiaire.

Les 3-phénoxy-4-halo-furannones sont préparées comme décrit dans le brevet des E.U.A. N° 3954853 qui décrit la préparation des composés (appelés acides maléaldéhydiques dans ce brevet) par réaction du phénol correspondant avec une 3,4-dihalo-5-hydroxy-2(5H)-furannone en présence d'une base forte.

On mentionnera ci-après un groupe de furannones types de départ pour s'assurer que les lecteurs envisagent totalement le domaine des substances de départ que l'on peut utiliser:

- 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 3,4-dichloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-chloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-chloro-5-hydroxy-3-phénoxy-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-(2,4-dichlorophénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 3-(3-bromophénoxy)-4-chloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-chloro-3-(3,5-difluorophénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-chloro-5-hydroxy-3-(4-méthylphénoxy)-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-(2,6-diéthylphénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-chloro-5-hydroxy-3-(3-isopropyl-2-méthylphénoxy)-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-(4-chloro-2-méthylphénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-chloro-3-(3-éthyl-5-méthoxyphénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-(4-carboxyphénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-chloro-5-hydroxy-3-(3-isopropoxyphénoxy)-2(5H)-furannone
- 3-(3-aminophénoxy)-4-chloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-bromo-5-hydroxy-3-(4-diméthylaminophénoxy)-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-(5-éthyl-2-méthylaminophénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone
- 4-bromo-3-(3-bromo-5-dipropylaminophénoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furannone

Le procédé de cette invention est plus détaillé dans les exemples de préparation suivants. Les produits de tous les exemples ont été identifiés par analyse de résonance magnétique nucléaire, en utilisant un appareil à 60 MHz et en dissolvant le composé dans CDCl<sub>3</sub> en vue de son analyse.

#### *Exemple 1:*

On équipe un ballon à fond rond de 1 l à 3 tubulures, avec une ampoule à brome de 500 ml, un agitateur mécanique et un raccord de distillation qui est relié à un flacon à 3 tubulures de 1 l refroidi dans un mélange de glace et d'alcool et équipé d'un réfrigérant refroidi à l'eau. On introduit dans le premier flacon 35 g d'anhydride borique et 160 ml de formamide. On chauffe le mélange à 180-185° puis on ajoute goutte à goutte en 70 min une solution de 250 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone dans 240 ml de formamide et 120 ml de méthanol. On maintient la température à 180-185° pendant l'addition et l'on agite constamment le mélange réactionnel.

Dès que l'addition commence, la 5-bromopyrimidine commence à distiller dans le flacon de recueil et continue à le faire pendant tout le procédé. Quand l'addition est terminée, on maintient le mélange réactionnel à température constante pendant 15 min puis on ajoute

200 ml d'eau en 15 min. Un peu de produit supplémentaire distille par entraînement à la vapeur d'eau quand on ajoute l'eau.

On enlève alors de l'appareil le flacon récepteur et l'on ajoute à son contenu 140 ml d'heptane. On chauffe le mélange à 50° sous reflux. Après dissolution du solide, on enlève la couche organique, on la chauffe à 50° à nouveau et on la refroidit. Après l'avoir maintenue à 25° pendant plusieurs heures, on la place au réfrigérateur pendant une nuit. On filtre le mélange et on sèche les solides sous vide pour obtenir 43,5 g d'un produit jaune-brun clair, F. 70-72°. On évapore le filtrat à siccité et l'on obtient 10,1 g de produit supplémentaire.

On extrait la couche aqueuse du flacon récepteur avec des portions de 110 ml et de 70 ml de chloroforme et on lave les couches organiques avec 20 ml d'eau. Puis on sèche les portions organiques et on évapore le solvant, ce qui donne 23,5 g et 1,8 g respectivement de produit impur, F. 65-68°.

Toutes les parties précédentes de produit ont été analysées par RMN comme décrit précédemment et on trouve qu'il s'agit de 5-bromopyrimidine montrant les signaux RMN caractéristiques suivants: δ 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 2H).

#### *Exemple 2:*

On prépare l'appareil comme décrit dans l'exemple 1 et l'on introduit 17,5 g d'anhydride borique et 80 ml de formamide. On élève la température du mélange réactionnel à 180-185° et on ajoute goutte à goutte en 65 min un mélange de 106 g de 4-bromo-3-chloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone dans 120 ml de formamide et 60 ml de méthanol. On agite le mélange réactionnel 15 min supplémentaires à 180-185° une fois l'addition terminée, on refroidit le mélange réactionnel à 150° et on ajoute 100 ml d'eau en 15 min.

On conserve le flacon récepteur pendant 15 h au réfrigérateur puis on lui ajoute 90 ml d'heptane. On chauffe le mélange à reflux à environ 40° pour dissoudre la majeure partie du solide. On décante la couche surnageante et on la conserve à 0° pendant plusieurs heures. On filtre alors et on sèche les solides et l'on obtient 8,4 g de 5-bromopyrimidine. On évapore le filtrat à siccité et l'on obtient 16,3 g de produit supplémentaire.

On dilue la couche aqueuse du flacon récepteur avec 80 ml d'eau supplémentaire et on extrait deux fois avec des portions de 80 ml de chloroforme. On réunit les portions organiques et on les évapore à siccité et l'on obtient 13,8 g de produit supplémentaire. Le rendement brut total est de 48,5% du rendement théorique.

On dissout la 5-bromopyrimidine brute dans 250 ml d'eau chaude et on la distille par entraînement à la vapeur d'eau pour obtenir 200 ml de produit distillé total. On extrait la couche aqueuse du flacon récepteur deux fois avec des portions de 200 ml de dichlorométhane et on évapore les portions organiques pour obtenir 35,3 g de 5-bromopyrimidine pure, avec un rendement équivalant à 44% de la valeur théorique. Le produit est identique au produit de l'exemple 1 par analyse RMN.

#### *Exemple 3:*

Dans le récipient de réaction d'un appareil selon l'exemple 1, on place 7,5 g d'anhydride borique et 30 ml de formamide. On chauffe le mélange à 180-185° et on ajoute goutte à goutte en 40 min une solution de 64,5 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone dans 40 ml de formamide. La distillation de la 5-bromopyrimidine à partir du récipient de réaction commence dès que l'on ajoute les premiers millilitres de la solution de furannone. Une fois l'addition terminée, on abaisse la température du récipient de réaction à 150° et on ajoute 50 ml d'eau pour distiller par entraînement à la vapeur d'eau les dernières traces de produit.

Au contenu du flacon récepteur, on ajoute 6 g de chlorure de sodium et 60 ml d'heptane et on chauffe le mélange à 80°. On sépare la couche aqueuse inférieure et on recueille la phase organique qu'on refroidit lentement, pour finir dans un bain de glace à 5°. On filtre la suspension et on sèche les solides pour obtenir 9 g de produit sous forme de paillettes blanches. On évapore le filtrat à siccité et l'on obtient 0,8 g de produit supplémentaire.

On extrait la phase aqueuse obtenue ci-dessus avec 100 ml de chloroforme et on sèche la couche organique avec du sulfate de magnésium et on l'évapore à siccité pour obtenir 2,2 g de produit supplémentaire sous la forme d'une poudre blanc sale. Le rendement total correspond à 30% du rendement théorique du procédé. On trouve par analyse RMN que le produit est identique au produit de l'exemple 2.

#### *Exemple 4:*

On répète le processus de l'exemple 3 mais on n'utilise pas de composé de bore. Le rendement du procédé est 3,3 g cristallisé dans l'heptane, 1,1 g par évaporation de l'heptane et 2,5 g par extraction de la couche aqueuse, soit au total 6,9 g ou 17% du rendement théorique.

#### *Exemple 5:*

On monte un appareil comme décrit dans l'exemple 1 et on introduit dans le récipient de réaction 17,3 g d'anhydride borique et 40 ml de formamide. On chauffe le mélange à 180-183° et on le maintient à cette température. Au mélange réactionnel chaud, on ajoute une solution de 64,5 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone dans 60 ml de formamide en 35 min, pendant que l'on agite le mélange réactionnel constamment. Une fois l'addition terminée, on agite le mélange réactionnel pendant 15 min à température constante et on lui ajoute 75 ml d'eau en 10 min. La température du mélange réactionnel descend à 125° pendant l'addition de l'eau.

Au contenu du ballon récepteur, on ajoute alors 60 ml d'heptane chaud et l'on refroidit d'abord l'extrait d'heptane à la température ambiante puis on le place dans un réfrigérateur pendant 1 h. On filtre ensuite la suspension d'heptane et on sèche les solides sous vide pour obtenir 8,3 g d'un produit de type paillettes ou plaquettes. On évapore le filtrat à siccité et on obtient 1,3 g de produit supplémentaire.

On neutralise la couche aqueuse obtenue précédemment à pH 7 avec une solution d'hydroxyde de sodium et on l'extract deux fois avec des portions de 35 ml de chloroforme. On lave les couches organiques réunis avec 20 ml d'eau et on les sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous vide, ce qui donne 5,3 g de produit supplémentaire. Les portions combinées de la 5-bromopyrimidine obtenue correspondent à 38% du rendement théorique. Une analyse RMN montre que le produit est identique au produit de l'exemple 1.

#### *Exemple 6:*

On ajoute un mélange de 0,83 g d'anhydride borique, de 6,45 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone et de 10 ml de formamide dans un ballon de réaction équipé d'un réfrigérant et d'un thermomètre. On observe soigneusement la température du mélange pendant que l'on agite ce mélange et on trouve qu'il se produit une réaction exothermique qui amène la température à 160° au bout de 45 min. La température commence alors à décliner et l'on applique de la chaleur pour éléver la température lentement à 180°, 70 min après préparation du mélange. On maintient la température constante pendant 50 min supplémentaires, puis on refroidit l'appareil à la température ambiante. On trouve que le réfrigérant contient une petite quantité d'un solide incolore qu'on lave avec du chloroforme et qu'on analyse par RMN pour déterminer qu'il s'agit de 0,3 g de 5-bromopyridine.

#### *Exemple 7:*

On a monté un appareil de réaction et de distillation comme décrit dans l'exemple 1 et on a introduit dans le récipient de réaction 6,5 g d'anhydride borique et 45 ml de formamide. On a chauffé le mélange à 183° et l'on a ajouté goutte à goutte en agitant en 30 min une solution de 40 g de 4-bromo-3-chloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone dans 45 ml de formamide. A peu près la moitié de l'addition avait été effectuée quand le bouchon a lâché et à peu près 10 ml de la solution ont été ajoutés accidentellement assez rapidement, ce qui a

entraîné une perte de vapeur par le réfrigérant. Après avoir terminé l'addition, on a agité le mélange 15 min supplémentaires à température constante puis on a ajouté 50 ml d'eau en 5 min.

On a extrait le contenu du flacon récepteur avec 60 ml d'heptane chaud et on a refroidi la couche organique et on l'a maintenue à 5° pendant 90 min. Puis on a filtré la suspension et on a séché les matières solides pour obtenir 6,0 g de produit incolore. On a évaporé le filtrat à siccité et l'on a obtenu 2,5 g de produit supplémentaire.

On a neutralisé la couche aqueuse obtenue précédemment à pH 8 avec une solution d'hydroxyde de sodium à 50% puis on l'a extrait avec des portions de 50 et de 25 ml de chloroforme. On a lavé les extraits chloroformiques réunis avec de l'eau, on les a séchés sur sulfate de magnésium et on les a évaporés à siccité pour obtenir 2,4 g de produit. Le rendement global en 5-bromopyrimidine correspond à 36% du rendement théorique; le produit était identique au produit de l'exemple 1, par analyse RMN.

#### *Exemple 8:*

On monte un appareil comme décrit dans l'exemple précédent, on introduit dans le récipient de réaction 8,7 g d'anhydride borique et 40 ml de formamide et on chauffe à 160-165°. On agite le mélange réactionnel et on maintient la température constante tout en ajoutant goutte à goutte en 40 min une solution de 64,5 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone et 60 ml de formamide. Puis on agite le mélange pendant 15 min à température constante et on ajoute lentement 60 ml d'eau.

On ajoute 60 ml d'heptane chaud au contenu du ballon récepteur et on traite le produit comme décrit dans l'exemple 7, ce qui donne 5,5 g de 5-bromopyrimidine, identique au produit de l'exemple 1 par analyse RMN, avec un rendement de 14%.

#### *Exemple 9:*

On monte un appareil comme décrit dans les exemples précédents et on ajoute au récipient de réaction 8,7 g d'anhydride borique et 40 ml de formamide. On chauffe le mélange à 180-185° et on ajoute goutte à goutte en agitant en 47 min un mélange de 64,5 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone, de 60 ml de formamide et de 13,5 ml d'eau. Puis on agite le mélange réactionnel à température constante pendant 15 min supplémentaires et on ajoute en 10 min 50 ml d'eau.

Au contenu du flacon récepteur, on ajoute alors 85 ml d'heptane chaud, on refroidit et on filtre la couche organique et on concentre le filtrat à siccité, ce qui donne un total de 10,5 g de produit. On extrait avec 50 ml de chloroforme la couche aqueuse obtenue à partir du ballon récepteur, on lave la couche organique avec de l'eau, on la séche et on la concentre à siccité sous vide et l'on obtient 5,4 g de produit. Le rendement total correspond à 40% de la valeur théorique, et le produit est identique au produit de l'exemple 1 par analyse RMN.

#### *Exemple 10:*

On met en œuvre cet exemple selon le procédé de l'exemple 9, mais on ajoute à la solution de furannone 30 ml de méthanol au lieu de l'eau utilisée dans l'exemple 9. On traite le contenu du flacon récepteur comme décrit dans l'exemple 9 et l'on obtient un total de 18,6 g de produit équivalant à 47% du rendement théorique. La 5-bromopyrimidine obtenue est identique au produit de l'exemple 1 par analyse RMN.

#### *Exemple 11:*

On monte l'appareil de la façon habituelle et on introduit dans le ballon de réaction 8,7 g d'anhydride borique et 40 ml de formamide et on chauffe à 180-185°. On ajoute à température constante en agitant en 30 min 64,5 g de 3,4-dibromo-5-hydroxy-2(5H)-furannone dissous dans 60 ml de formamide. Puis on agite le mélange pendant 15 min supplémentaires à température constante et on change le ballon récepteur. On ajoute au ballon de réaction 75 ml d'heptane, en agitant en 15 min, pour faciliter la distillation de la 5-bromo-

pyrimidine restante. On évapore à siccité le distillat d'heptane et l'on obtient 2,1 g d'un solide huileux dont une analyse RMN montre qu'il s'agit en grande partie de 5-bromopyrimidine.

Le mélange contenu dans le premier flacon récepteur est partagé entre 50 ml d'eau et 60 ml de dichlorométhane, et on ajuste le pH de la portion aqueuse à 9 avec une solution d'hydroxyde de sodium. On extrait à nouveau la couche aqueuse avec 60 ml de dichlorométhane et on concentre les parties organiques réunies à siccité sous vide, ce qui donne 16,7 g de 5-bromopyrimidine sèche, identique au produit de l'exemple 1 par analyse RMN.

#### *Exemple 12:*

On monte un appareil comme celui décrit précédemment et on introduit dans le ballon de réaction 1,2 g d'anhydride borique et 40 ml de formamide et on chauffe à 180-185°. On ajoute en 25 min en agitant à une température constante une solution de 9,52 g de 4-bromo-5-hydroxy-3-phénol-2(5H)-furannone et de 50 ml de formamide. Une fois l'addition terminée, on agite le mélange réactionnel pendant 15 min supplémentaires à température constante. Le matériau dans le flacon récepteur est ensuite dilué avec de l'eau et on ajuste le pH du mélange à 11 avec une solution 5N d'hydroxyde de sodium. Puis on extrait le mélange aqueux basique deux fois avec des portions de 40 ml de dichlorométhane, on réunit les couches organiques et on les évapore sous vide pour obtenir 1,51 g de 5-bromopyrimidine identique au produit de l'exemple 1 par analyse RMN.

#### *Exemple 13:*

On monte un appareil comme celui décrit dans les exemples précédents, on introduit dans le ballon de réaction 8,7 g d'anhydride borique et 40 ml de formamide et on chauffe à 180-183°. On ajoute goutte à goutte en agitant à température constante en 35 min une solution de 42,2 g de 3,4-dichloro-5-hydroxy-2(5H)-furannone dans 60 ml de formamide. Puis on agite le mélange à température constante pendant 15 min supplémentaires et on ajoute en 10 min 50 ml d'eau.

Puis on traite le mélange dans le ballon récepteur par 70 ml de pentane et on le réchauffe. On sépare les couches, on ajuste le pH de la couche aqueuse à 10, en refroidissant, avec une solution à 50% d'hydroxyde de sodium, puis on ajoute de nouveau la couche aqueuse à la couche de pentane. On ajoute 15 ml supplémentaires de pentane et on sépare les couches une fois de plus. On conserve la couche organique pendant 16 h à -20° puis on la filtre et on séche les solides, ce qui donne 14,2 g de produit. On évapore le filtrat à siccité et l'on obtient 2,5 g de produit supplémentaire.

La couche aqueuse obtenue précédemment est extraite avec 50 ml de pentane et on évapore le solvant sous vide pour obtenir 1,1 g de produit. Le rendement total en 5-chloropyrimidine correspond à 63% du rendement théorique. Le point de fusion du produit est de 36,5-37,5° et une analyse RMN présente les pics caractéristiques suivants: δ 9,08 (s, 1H), 8,71 (s, 2H).

La préparation suivante illustre l'utilisation de la 5-chloropyrimidine comme intermédiaire de préparation de 4-alkyl-5-chlorodihydropyrimidines.

#### *Préparation 1:*

On combine 28,5 g de 5-chloropyrimidine avec 370 ml de tétrahydrofurane et on refroidit le mélange à -95°. On maintient la température constante tout en ajoutant en 55 min 150 ml d'une solution de 15,2% de n-butyllithium dans de l'hexane. Puis on agite le mélange réactionnel pendant 15 min supplémentaires et on le laisse se réchauffer jusqu'à la température ambiante. On ajoute 150 ml d'eau et on sépare les couches. On concentre la couche organique jusqu'à un sirop sous vide et on dissout le sirop dans 175 ml de toluène. On chauffe la solution toluénique avec 200 ml d'eau acidifiée à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique. On neutralise la phase aqueuse acide avec une solution à 50% d'hydroxyde de sodium et on extrait

le mélange neutre à deux phases trois fois avec des portions de 100 ml de chloroforme.

On réunit les couches chloroformiques, on les sèche sur sulfate de magnésium et on les évapore sous vide, et l'on obtient 41,9 g d'une huile ambre pâle. L'analyse par RMN de l'huile montre qu'il s'agit de la 6-butyl-5-chloro-1,6-dihydropyrimidine. Le spectre RMN présente les pics caractéristiques suivants: δ 8,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 10,63 (s large, 2H), 4,56 (t, 1H), 1,0-2,0 (m large, 9H).

On délaie le produit brut précédent dans de l'éther diéthylique, ce qui donne le chlorhydrate du composé précédent sous la forme

d'un solide cristallin que l'on recristallise dans le toluène bouillant pour obtenir de fines aiguilles blanches, F. 139-141°.

On montre que le produit de la préparation précédente est actif comme algicide dans un essai dans lequel le composé, sous forme de chlorhydrate, est introduit à une concentration de 10 ppm en poids dans de l'eau dans laquelle se développent des algues des genres *Chlorella*, *Scenedesmus* et *Anacystis*. L'essai est effectué en intérieur sous une lumière artificielle intense. Le composé détruit toutes les algues *Anacystis* et endommage de façon importante les *Chlorella* et *Scenedesmus*.