

Ausschliessungspatent

ISSN 0433-6461

(11)

0152 549

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum PatentgesetzInt.Cl.³

3(51) C 07 D239/30

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

21) AP C 07 D/ 223 352
31) 090781{22) 15.08.80
(32) 02.11.79{44) 02.12.81
(33) US

71) SIEHE (73)
 72) KRESS, THOMAS J.;SZYMANSKI, EDWARD-F.;US;
 73) ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, US
 74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 5- HALOGENPYRIMIDINEN

57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 5-Halogenpyrimidinen, wobei das Halogen Chlor oder Brom ist, dass sich durch besondere Wirtschaftlichkeit auszeichnet. Erfindungsgemaess wird ein 2(5H)-Furanon, bei dem als Substituenten an den Ring in der 4-Stellung Chlor oder Brom und in der 3-Stellung Chlor, Brom, Phenoxy oder mono- oder disubstituiertes Phenoxy steht, dessen Substituenten Chlor, Brom, Fluor, C₁-C₃Alkyl, C₁-C₃Alkoxy, Carboxy oder Amino sind, wobei letzteres durch ein oder zwei C₁-C₃Alkylgruppen substituiert sein kann, mit wenigstens etwa 5 Mol Formamid pro Mol 2 (5H)-Furanon umgesetzt. Als 2(5H)-Furanon wird zweckmaessig 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon verwendet.

223352 -1-

X-5252

Aktenzeichen:

Anmelder: Eli Lilly and Company, Indianapolis,
Indiana, V. St. A.

Vertreter: Patentanwaltsbüro Berlin

Titel der Erfindung: Verfahren zur Herstellung von 5-Halo-
genpyrimidinen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist ein wirtschaftliches und einfaches Verfahren zur Herstellung von 5-Chlor- oder 5-Brompyrimidinen durch Hochtemperaturreaktion von Formamid mit einem 4-Halogen-5-hydroxy-2(5H)-furanon.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Die Pyrimidine sind von einer Reihe organischer Chemiker bereits untersucht worden, und in der Literatur werden daher auch häufig 5-Halogenpyrimidine erwähnt. Aus US-PS 3 824 292 geht beispielsweise die Herstellung von 5-Brompyrimidin durch Kondensation von 2-Brom-3-methoxyacrolein mit Formamid hervor, und darin wird auch auf Chemische Berichte 95, 803-809 (1962) hingewiesen, worin die Herstellung von 5-Halogenpyrimidinen durch Umsetzung von Form-

amid mit 2-Halogentetraalkoxypropanen beschrieben wird.

Ein weiteres interessantes Verfahren geht aus Coll. Czech. Chem. Comm. 14, 223-35 (1949), C.A. 44, 1516e (1950), hervor, wonach 4-Carboxy-5-halogen-2-substituierte-pyrimidine durch Umsetzen substituierter Amidine mit 2,3-Dihalogen-3-carboxyacroleinen hergestellt werden.

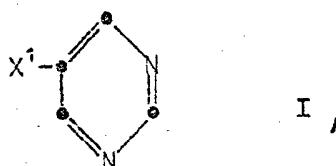
Interessant in diesem Zusammenhang ist auch Journal Pharmacological Society Japan 71, 39-40 (1951), woraus die Herstellung von 5-Chlor-2-aminopyrimidin durch Umsetzen von Guanidin mit 2-Chlor-3-hydroxyacrolein hervorgeht.

Ziel der Erfindung:

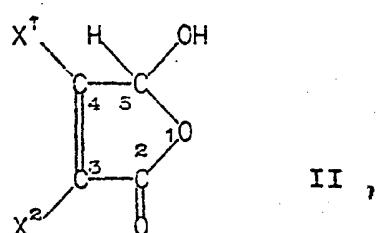
Die bekannten Verfahren zur Herstellung von 5-Halogenpyrimidinen sind jedoch nicht sonderlich wirtschaftlich und einfach durchführbar, und Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung eines neuen Verfahrens zur Herstellung solcher 5-Halogenpyrimidine, das diese Verbindungen in einfacher und wirtschaftlicher Weise ergibt und das sich chemisch gesehen grundlegend von den bisher bekannten Verfahren unterscheidet.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die obige Aufgabe wird erfindungsgemäß nun gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 5-Halogenpyrimidinen der allgemeinen Formel I



worin X^1 für Chlor oder Brom steht, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 2(5H)-Furanon der allgemeinen Formel II

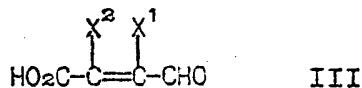


worin X^1 Chlor oder Brom bedeutet und X^2 für Chlor, Brom, Phenoxy oder mono- oder disubstituiertes Phenoxy steht, dessen Substituenten Chlor, Brom, Fluor, C_1-C_3 Alkyl, C_1-C_3 Alkoxy, Carboxy oder Amino sind, wobei letzteres durch ein oder zwei C_1-C_3 Alkylgruppen substituiert sein kann, mit wenigstens etwa 5 Mol Formamid pro Mol 2(5H)-Furanon umsetzt.

Beispiele für C_1-C_3 Alkyl und C_1-C_3 Alkoxy sind unter anderem Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy.

Die als Ausgangsmaterialien beim vorliegenden Verfahren verwendeten 2(5H)-Furanone sind bisher unterschiedlich bezeichnet worden, was zu Unklarheiten beim Lesen der Literatur führen kann. Gelegentlich werden diese Furanone auch als Derivate von Mucinsäure bezeichnet, und so bezeichnete Verbindungen sind beispielsweise Mucochlorsäure, Mucobromsäure, Mucophenoxychloräure oder Mucobromchloräure. Weiter werden diese Verbindungen auch als 3-Formylacrylsäuren, β -Formylacrylsäuren, 4-Oxo-2-butensäuren und Malealdehydsäuren bezeichnet.

Die als Ausgangsmaterialien erfindungsgemäß verwendeten 2(5H)-Furanone können auch in offenkettiger Form der allgemeinen Formel III



vorkommen. In dieser offenkettigen Form lassen sich diese Ausgangsmaterialien auch als 2-Halogen-3-carboxyacroleine bezeichnen. Vorliegend werden diese Verbindungen jedoch als in der cyclischen Form vorkommend angesehen, wobei natürlich zu beachten ist, daß diese Ausgangsmaterialien eigentlich Gleichgewichtsgemische zwischen den cyclischen und den offenkettigen Formen darstellen.

Eine Untersuchung der Formeln der erfindungsgemäßen Produkte und Ausgangsmaterialien zeigt, daß das in Stellung 5 vorhandene Halogen des Produkts der Substituent x^1 der Ausgangsverbindung ist. Möchte man daher beispielsweise 5-Brompyrimidin herstellen, dann ist der Substituent x^1 des Ausgangsmaterials ein Bromatom.

Weiter ist ersichtlich, daß pro Mol an herzustellendem Produkt 1 Mol des jeweiligen Furanons und 2 Mol Formamid benötigt werden. Beim erfindungsgemäßen Verfahren muß man jedoch je Mol Furanon mit wenigstens etwa 5 Mol Formamid arbeiten. Es können auch größere Formamidmengen eingesetzt werden, nämlich Mengen von etwa 5 bis 15 Mol Formamid pro Mol Furanon. Am besten wird mit etwa 8 bis 12 Mol Formamid pro Mol Furanon gearbeitet.

Die Umsetzung wird bei verhältnismäßig hohen Temperaturen von im allgemeinen etwa 150 bis 200°C, und vorzugsweise etwa 175 bis 185°C, durchgeführt. Die hohe Reaktionstemperatur sorgt nicht nur für eine sehr rasche Umwandlung zum gewünschten Produkt, sondern ermöglicht auch eine leichte Isolierung dieses Produkts, welches im Maße seiner Bildung aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in Gegenwart von Borsäure oder Borsäureanhydrid (B_2O_3) durchgeführt. Die Verwendung einer solchen Borverbindung zur Herstellung von 5-Halogenpyrimidinen ist beim vorliegenden Verfahren zwar nicht wesentlich, ergibt jedoch eine Ausbeuteverbesserung. Vorzugsweise wird mit etwa 0,5 Mol der jeweiligen Borverbindung pro Mol des als Ausgangsmaterial verwendeten Furanons gearbeitet. Allgemein lässt sich die jeweilige Borverbindung in Mengen von etwa 0,05 bis 1 Mol pro Mol Furanon einsetzen.

Bei den erfindungsgemäß anzuwendenden erhöhten Temperaturen ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr hoch. Die einzelnen Reaktanten werden daher am besten langsam miteinander vereinigt, so daß die Reaktion sehr rasch abläuft und das entstandene Produkt genauso rasch aus dem Reaktionsgefäß abdestilliert wie es gebildet wird. Am besten gibt man hierzu eine bestimmte Menge Formamid und der eventuell verwendeten Borverbindung in ein Reaktionsgefäß mit der gewünschten Temperatur und versetzt das Ganze dann langsam mit dem in weiterem Formamid gelösten Furanon.

Die Verwendung höchsiedender Reaktionslösungsmittel wirkt sich nachteilig auf das vorliegende Verfahren aus. Durch niedrigsiedende Lösungsmittel im Reaktionsgemisch lässt sich dagegen die Destillation unterstützen. Aus den Beispielen geht ein Arbeiten mit Wasser und Methanol zu diesem Zweck hervor. Es können auch andere niedrigsiedende Alkohole eingesetzt werden, und zwar insbesondere C_1-C_3 Alkanole.

Wird im Reaktionsgemisch eine niedrigsiedende Flüssigkeit verwendet, dann vermischt man diese am besten mit der Furanon-Formamid-Lösung, die dem Reaktionsgefäß langsam zugesetzt werden soll. Auf diese Weise ist die niedrigsiedende Flüssigkeit ständig verfügbar, so daß hierdurch das

Austreiben der Produktdämpfe aus dem Reaktionsgefäß gefördert wird.

Natürlich kann man die Reaktanten auch einfach vereinigen, und zwar vorzugsweise in Gegenwart einer Borverbindung der oben beschriebenen Art, und die Reaktionstemperatur auf den vorgeschriebenen Bereich erhöhen, wobei das aus dem Reaktionsgefäß abdestillierende Produkt aufgefangen wird. Wird das Verfahren in dieser Weise durchgeführt, dann ist die Umsetzung innerhalb ziemlich kurzer Zeit im Bereich von etwa 1 Minute bis zu etwa 60 Minuten beendet, nachdem die Reaktionstemperatur den gewünschten Bereich erreicht hat. Zweckmäßiger ist jedoch ein Zusatz eines der Reaktanten zum heißen Reaktionsgefäß in gesteuerter langsamer Weise, so daß die Umsetzung möglichst rasch abläuft.

Das als Produkt gewünschte 5-Halogenpyrimidin läßt sich aus dem im Auffangkolben enthaltenen Inhalt leicht isolieren, und zwar am besten durch Extraktion mit einem Alkan, insbesondere mit Heptan. Das Produkt kristallisiert dann aus dem Heptan in guter Ausbeute und Reinheit aus, und zusätzliches Produkt wird aus der wässrigen Schicht der Heptanextraktion mit einem Lösungsmittel, wie Chloroform, extrahiert. Durch die später folgenden Beispiele wird diese Isolierung weiter beschrieben.

Sowohl bei den Ausgangsmaterialien als auch bei den Reaktionsprodukten handelt es sich um bekannte Verbindungen. So wird beispielsweise 5-Brompyrimidin nach US-PS 3 868 244 als Ausgangsmaterial verwendet, und darin wird die Herstellung von 5-Pyrimidinmethanolen durch Umsetzung entsprechend substituierter Ketone mit 5-Brompyrimidin beschrieben.

Das andere erfindungsgemäße Verfahrensprodukt, nämlich 5-Chlorpyrimidin, hat bezüglich seiner technischen Verwendung bisher noch keine große Bedeutung. Seine Herstellung

wird beschrieben in Aust. J. Chem. 20, 1595-1600 (1967), worin ein 5-stufiges Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-pyrimidin beschrieben wird, welches von einer Umsetzung von Tetramethoxypropan mit Guanidin ausgeht. Wie später noch gezeigt wird, lässt sich 5-Chlorpyrimidin ohne weiteres mit Alkylierungsmitteln, wie Lithiumalkylen, umsetzen, wodurch man biologisch wirksame 4-Alkyl-5-chlordihydro-pyrimidine herstellen kann.

Die als Ausgangsmaterialien erfindungsgemäß zu verwendenden Furanone sind ebenfalls bekannt. Sowohl 3,4-Dichlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon als auch 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon sind im Handel erhältlich. Ihre Herstellung erfolgt durch Halogenierung von Furfural gemäß US-PS 2 821 553 und Organic Syntheses, Band IV, Seite 688, John Wiley and Sons, New York (1963). Die 3-Brom-4-chlorverbindung wird nach J. Am. Chem. Soc. 75, 4597-99 (1953) hergestellt. Hiernach ergibt sich durch kontinuierlichen Zusatz von Furfural und Chlor zu einem Gemisch aus wässrigem Brom und Bromwasserstoffsaure bei 75°C die gewünschte Verbindung in 90 %-iger Ausbeute. Es wird auch eine gewisse Menge an Dichlorverbindung gebildet, und diese sollte vor der weiteren Verwendung des Zwischenprodukts abgetrennt werden.

Die 3-Phenoxy-4-halogenfuranone werden nach US-PS 3 954 853 hergestellt, die die Herstellung dieser Verbindungen (welche darin als Malealdehydsäuren bezeichnet werden) durch Umsetzen des entsprechenden Phenols mit einem 3,4-Dihalogen-5-hydroxy-2(5H)-furanon in Gegenwart einer starken Base zeigt.

Typische Beispiele für Furanone, die beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsmaterialien verwendet werden können, sind folgende:

3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon

3,4-Dichlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Brom-3-chlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Chlor-5-hydroxy-3-phenoxy-2(5H)-furanon

4-Brom-3-(2,4-dichlorphenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

3-(3-Bromphenoxy)-4-chlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Chlor-3-(3,5-difluorphenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Chlor-5-hydroxy-3-(4-methylphenoxy)-2(5H)-furanon

4-Brom-3-(2,6-diethylphenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Chlor-5-hydroxy-3-(3-isopropyl-2-methylphenoxy)-2(5H)-furanon

4-Brom-3-(4-chlor-2-methylphenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Chlor-3-(3-ethyl-5-methoxyphenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Brom-3-(4-carboxyphenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Chlor-5-hydroxy-3-(3-isopropoxyphenoxy)-2(5H)-furanon

3-(3-Aminophenoxy)-4-chlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Brom-5-hydroxy-3-(4-dimethylaminophenoxy)-2(5H)-furanon

4-Brom-3-(5-ethyl-2-methylaminophenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon

4-Brom-3-(3-brom-5-dipropylaminophenoxy)-5-hydroxy-2(5H)-furanon.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im folgenden anhand von Beispielen weiter erläutert. Alle darin beschriebenen Produkte sind durch NMR-Analyse unter Verwendung eines Geräts mit 60 Megahertz und Lösen der jeweiligen Verbindung in CDCl_3 identifiziert worden.

Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1

Ein 1 Liter fassender Dreihalsrundkolben wird mit einem 500 ml fassenden Tropftrichter, einem mechanischen Rührer und einem Destillationsadaptor ausgerüstet, der mit einem mit Eis-Alkohol gekühlten 1 Liter fassenden Dreihalskolben verbunden ist, welcher mit einem wassergekühlten Kühler versehen ist. Der Reaktionskolben wird mit 35 g Borsäure-anhydrid und 160 ml Formamid versetzt. Das Gemisch wird auf 180 bis 185°C erhitzt und dann tropfenweise über eine Zeitdauer von 70 Minuten mit einer Lösung von 258 g 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 240 ml Formamid und 120 ml Methanol versetzt. Während der Zugabe wird die Temperatur auf 180 bis 185°C gehalten und das Reaktionsgemisch ständig gerührt.

Unmittelbar nach Beginn der Zugabe beginnt 5-Brompyrimidin in den Auffangkolben überzudestillieren, und dies hält während des gesamten Verfahrens an. Nach beendetem Zusatz wird das Reaktionsgemisch noch 15 Minuten auf konstanter Temperatur gehalten und dann über eine Zeitdauer von 15 Minuten mit 200 ml Wasser versetzt. Durch Zusatz dieses Wassers destilliert nicht mehr viel zusätzliches Produkt über.

Der Auffangkolben wird hierauf von der Apparatur abgenommen und sein Inhalt mit 140 ml Heptan versetzt. Sodann wird das Gemisch unter Rückflußsieden auf 50°C erwärmt. Sobald der Feststoff in Lösung gegangen ist, wird die organische Schicht abgetrennt, erneut auf 50°C erwärmt und dann abgekühlt. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei 25°C gibt man das Ganze über Nacht in einen Kühlschrank. Durch anschließendes Filtrieren des Gemisches und Trocknen des dabei erhaltenen Feststoffes unter Vakuum gelangt man zu 43,5 g eines leicht gelblichen Produkts, das bei 70 bis 72°C schmilzt. Durch Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhält man 10,1 g weiteres Produkt. Die im Auffangkolben enthaltene wäßrige Schicht wird mit 110 ml sowie mit 70 ml Chloroform extrahiert, und die dabei anfallenden organischen Schichten werden mit 20 ml Wasser gewaschen. Sodann werden die organischen Anteile getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels eingedampft, wodurch man zu 23,5 g bzw. zu 1,8 g unreinem Produkt gelangt, das bei 65 bis 68°C schmilzt.

Alle oben erhaltenen Produkte werden NMR-spektroskopisch analysiert. Hierbei ergibt sich, daß es sich dabei um 5-Brompyrimidin handelt, welches folgende charakteristische NMR-Signale aufweist: delta 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 2H).

B e i s p i e l 2

Es wird die in Beispiel 1 beschriebene Apparatur verwendet, wobei man den Reaktionskolben mit 17,5 g Borsäureanhydrid und 80 ml Formamid versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird auf 180 bis 185°C erhöht, worauf man über eine Zeitdauer von 65 Minuten tropfenweise ein Gemisch aus 106 g 4-Brom-3-chlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 120 ml Formamid und 60 ml Methanol zugibt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten bei 180 bis 185°C gerührt, worauf man es auf 150°C abkühlt und über eine

Zeitdauer von 15 Minuten mit 100 ml Wasser versetzt.

Der Auffangkolben wird 16 Stunden in einen Kühlschrank gestellt und dann mit 90 ml Heptan versetzt. Hierauf wird das Gemisch zum Auflösen des Großteils des darin enthaltenen Feststoffes unter Rückflußsieden auf etwa 40°C erwärmt. Sodann wird die obere Schicht dekantiert und mehrere Stunden bei 0°C aufgehoben. Durch anschließendes Filtrieren dieser Schicht und Trocknen der dabei angefallenen Feststoffe gelangt man zu 8,4 g 5-Brompyrimidin. Durch Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhält man weitere 16,3 g Produkt.

Die wäßrige Schicht des Auffangkolbens wird mit 80 ml weiterem Wasser verdünnt und zweimal mit jeweils 80 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Anteile werden vereinigt und zur Trockne eingedampft, wodurch man zu 13,8 g weiterem Produkt gelangt. Die gesamte Rohausbeute beträgt 48,5 % der theoretischen Ausbeute.

Das erhaltene rohe 5-Brompyrimidin wird in 250 ml heißem Wasser gelöst und solange wasserdampfdestilliert, bis man insgesamt 200 ml Destillat hat. Hierauf wird die wäßrige Schicht im Auffangkolben zweimal mit jeweils 200 ml Dichlormethan extrahiert, und die organischen Anteile werden dann eingedampft, wodurch man zu 35,3 g reinem 5-Brompyrimidin gelangt, was einer Ausbeute von 44 % der Theorie entspricht. Aufgrund einer NMR-Analyse ergibt sich, daß das dabei erhaltene Produkt mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 3

Das Reaktionsgefäß einer Apparatur nach Beispiel 1 wird mit 7,5 g Borsäureanhydrid und 30 ml Formamid versetzt. Das Gemisch wird auf 180 bis 185°C erhitzt und dann tropfenweise über eine Zeitdauer von 40 Minuten mit einer Lösung von 64,5 g 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 40 ml Formamid versetzt. Unmittelbar nach Zugabe der ersten ml der Furanonlösung beginnt 5-Brompyrimidin aus dem Reaktionsgefäß abzudestillieren. Nach beendeter Zugabe erniedrigt man die Temperatur des Reaktionsgefäßes auf 150°C und versetzt das Ganze mit 50 ml Wasser, um hierdurch die letzten Produktspuren durch Wasserdampfdestillation zu entfernen.

Der Inhalt des Auffangkolbens wird mit 6 g Natriumchlorid und 60 ml Heptan versetzt und das Gemisch dann auf 80°C erwärmt. Die untere wässrige Schicht wird abgetrennt, und die organische Schicht wird gesammelt, zuerst langsam abgekühlt und schließlich in einem Eisbad von 5°C gekühlt. Die erhaltene Aufschlammung wird filtriert, und die dabei zurückbleibenden Feststoffe werden getrocknet, wodurch man zu 9 g Produkt in Form weißer Blättchen gelangt. Durch Eindampfen des Filtrats erhält man weitere 0,8 g Produkt.

Die oben erhaltene wässrige Schicht wird mit 100 ml Chloroform extrahiert, worauf man die organische Schicht mit Magnesiumsulfat trocknet und zur Trockne eindampft. Auf diese Weise gelangt man zu 2,2 g weiterem Produkt in Form eines weißen Pulvers. Die Gesamtausbeute beträgt 30 % der theoretischen Ausbeute. Das erhaltene Produkt ist aufgrund einer NMR-Analyse mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch.

B e i s p i e l 4

Das in Beispiel 3 beschriebene Verfahren wird wiederholt, wobei man jedoch ohne Borverbindung arbeitet. Die Ausbeute des gesamten Verfahrens beträgt 3,3 g Kristallisat aus dem Heptan, 1,1 g Produkt durch Verdampfen des Heptans und 2,5 g Produkt durch Extraktion der wäßrigen Schicht, so daß sich eine Gesamtausbeute von 6,9 g oder 17 % der theoretischen Ausbeute ergibt.

B e i s p i e l 5

Unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Apparatur füllt man den Reaktionskolben mit 17,3 g Borsäureanhydrid und 40 ml Formamid. Das Gemisch wird auf 180 bis 183°C erhitzt und auf dieser Temperatur gehalten. Das heiße Reaktionsgemisch wird über eine Zeitdauer von 35 Minuten mit einer Lösung von 64,5 g 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 60 ml Formamid versetzt, während man das Reaktionsgemisch ständig röhrt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei konstanter Temperatur gerührt und dann über eine Zeitdauer von 10 Minuten mit 75 ml Wasser versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird während der Zugabe des Wassers auf 125°C erniedrigt.

Der Inhalt des Auffangkolbens wird mit 60 ml heißem Heptan versetzt, und der Heptanextrakt wird zuerst auf Umgebungs-temperatur gekühlt und dann 1 Stunde in einen Kühlschrank gestellt. Die Heptanaufschämmung wird abfiltriert, und die dabei erhaltenen Feststoffe werden unter Vakuum getrocknet, wodurch man zu 8,3 g blättchenartigem Produkt gelangt. Durch Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhält man weitere 1,3 g Produkt.

Die oben erhaltene wäßrige Schicht wird mit Natriumhydroxid-Lösung auf pH 7 neutralisiert und dann zweimal mit jeweils 35 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 20 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, und durch anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu 5,3 g weiterem Produkt. Auf diese Weise erhält man 5-Brompyrimidin in einer Ausbeute von 38 % der Theorie. Durch NMR-Analyse ergibt sich, daß dieses Produkt mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 6

Ein mit einem Kühler und einem Thermometer versehener Reaktionskolben wird mit einem Gemisch aus 0,83 g Borsäure-anhydrid, 6,45 g 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon und 10 ml Formamid versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird unter Rühren des Gemisches sauber beobachtet, wobei sich ergibt, daß es zu einer exothermen Reaktion kommt, die nach 45 Minuten eine Temperaturerhöhung auf 160°C ergibt. Hierauf beginnt die Temperatur zu fallen, und das Reaktionsgemisch wird daher langsam derart erhitzt, daß es 70 Minuten nach seiner Herstellung eine Temperatur von 180°C hat. Diese Temperatur wird 50 Minuten konstant beibehalten, worauf man die Apparatur auf Umgebungstemperatur abkühlt. Der Kühler enthält hierauf eine kleine Menge eines farblosen Feststoffes, den man mit Chloroform wäscht und NMR-spektroskopisch analysiert, wodurch sich ergibt, daß es sich hierbei um 0,3 g 5-Brompyrimidin handelt.

B e i s p i e l 7

Unter Verwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Destillationsapparatur beschickt man den Reaktionskolben mit 6,5 g

Borsäureanhydrid und 45 ml Formamid. Das Reaktionsgemisch wird auf 183°C erhitzt und unter Röhren tropfenweise über eine Zeitspanne von 30 Minuten mit 40 g 4-Brom-3-chlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 45 ml Formamid versetzt. Nachdem etwa die Hälfte davon zugesetzt ist, versagt der Zulaufhahn des Tropftrichters, so daß ungewollt etwa 10 ml der Lösung ziemlich rasch zugesetzt werden, und infolgedessen geht etwas Dampf durch den Kühler verloren. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch weitere 15 Minuten bei konstanter Temperatur gerührt und anschließend über eine Zeitspanne von 5 Minuten mit 50 ml Wasser versetzt.

Der Inhalt des Auffangkolbens wird mit 60 ml Heptan extrahiert, worauf man die organische Schicht abkühlt und 90 Minuten auf 5°C hält. Durch anschließendes Filtrieren der Aufschlammung und Trocknen der angefallenen Feststoffe gelangt man zu 6,0 g farblosem Produkt. Die Eindampfung des Filtrats zur Trockne führt zu weiteren 2,5 g Produkt.

Die oben erhaltene wässrige Schicht wird mit 50 %-iger Natriumhydroxidlösung auf pH 8 neutralisiert und dann mit 50 sowie mit 25 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroform-extrakte werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft, wodurch man zu 2,4 g Produkt gelangt. Die erhaltene Gesamtausbeute an 5-Brompyrimidin beträgt 36 % der Theorie. Durch NMR-Analyse ergibt sich, daß dieses Produkt mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 8

Unter Verwendung der in obigem Beispiel beschriebenen Apparatur beschickt man den Reaktionskolben mit 8,7 g Bor-

säureanhydrid und 40 ml Formamid und erhitzt das Ganze dann auf 160 bis 165°C. Das Reaktionsgemisch wird gerührt und auf konstanter Temperatur gehalten, während man über eine Zeitdauer von 40 Minuten tropfenweise eine Lösung von 64,5 g 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon und 60 ml Formamid zugeibt. Sodann wird das Gemisch 15 Minuten bei konstanter Temperatur gehalten und langsam mit 60 ml Wasser versetzt. Der Inhalt des Auffangkolbens wird mit 60 ml heißem Heptan versetzt, und das Produkt wird dann wie in Beispiel 7 beschrieben aufgearbeitet, wodurch man zu 5,5 g 5-Brompyrimidin gelangt. Die Ausbeute beträgt demnach 14 %. Das Produkt ist aufgrund einer NMR-Analyse mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch.

B e i s p i e l 9

Unter Verwendung der in obigen Beispielen beschriebenen Apparatur versetzt man den Reaktionskolben mit 8,7 g Bor-säureanhydrid und 40 ml Formamid. Das Gemisch wird auf 180 bis 185°C erhitzt und dann unter Rühren über eine Zeitdauer von 47 Minuten tropfenweise mit einem Gemisch aus 64,5 g 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon, 60 ml Formamid und 13,5 ml Wasser versetzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch 15 Minuten bei konstanter Temperatur weiter gerührt und über eine Zeitdauer von 10 Minuten mit 50 ml Wasser versetzt.

Der Inhalt des Auffangkolbens wird mit 85 ml heißem Heptan versetzt, worauf man die organische Schicht abkühlt, filtriert und das Filtrat zur Trockne einengt. Auf diese Weise gelangt man zu insgesamt 10,5 g Produkt. Die wäßrige Schicht des Auffangkolbens wird mit 50 ml Chloroform extrahiert, und die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch man 5,4 g Produkt erhält. Die gesamte Produktausbeute be-

trägt demnach 40 % der Theorie, und aufgrund einer NMR-Analyse ergibt sich, daß dieses Produkt mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 10

Das in Beispiel 9 beschriebene Verfahren wird wiederholt, wobei man die Furanonlösung anstelle von Wasser abweichend jedoch mit 30 ml Methanol versetzt. Der Inhalt des Auffangkolbens wird wie in Beispiel 9 beschrieben aufgearbeitet, wodurch man zu insgesamt 18,6 g Produkt gelangt, was 47 % der theoretischen Ausbeute entspricht. Aufgrund einer NMR-Analyse ergibt sich, daß das als Produkt erhaltene 5-Brompyrimidin mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 11

Man verwendet die übliche Apparatur und versetzt den Reaktionskolben mit 8,7 g Borsäureanhydrid sowie 40 ml Formamid. Das Reaktionsgemisch wird auf 180 bis 185°C erhitzt. Sodann werden unter Rühren über eine Zeitspanne von 30 Minuten bei konstanter Temperatur 64,5 g eines Gemisches aus 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 60 ml Formamid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird hierauf 15 Minuten bei konstanter Temperatur weiter gerührt, worauf man den Auffangkolben austauscht. Der Auffangkolben wird unter Rühren über eine Zeitspanne von 15 Minuten mit 75 ml Heptan versetzt, um hierdurch die Abdestillation des restlichen 5-Brompyrimidins zu unterstützen. Das Heptandestillat wird zur Trockne eingedampft, wodurch man zu 2,1 g öligem Feststoff gelangt, bei dem es sich aufgrund einer NMR-Analyse großteils um 5-Brompyrimidin handelt.

Das Gemisch im ersten Auffangkolben wird zwischen 50 ml Wasser und 60 ml Dichlormethan verteilt, und der pH-Wert des wäßrigen Anteils wird mit Natriumhydroxidlösung auf 9 eingestellt. Die wäßrige Schicht wird erneut mit 60 ml Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Anteile werden unter Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch man zu 16,7 g trockenem 5-Brompyrimidin gelangt. Dieses Produkt ist aufgrund einer NMR-Analyse mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch.

B e i s p i e l 12

Unter Verwendung einer Apparatur der oben beschriebenen Art beschickt man den Reaktionskolben mit 1,2 g Borsäureanhydrid und 40 ml Formamid. Das Reaktionsgemisch wird auf 180 bis 185°C erhitzt. Unter Rühren bei konstanter Temperatur gibt man hierauf über eine Zeitdauer von 25 Minuten eine Lösung von 9,52 g 4-Brom-5-hydroxy-3-phenoxy-2(5H)-furanon und 50 ml Formamid zu. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten bei konstanter Temperatur gerührt. Das im Auffangkolben enthaltene Material wird mit Wasser verdünnt und das wäßrige Gemisch mit 5-normaler Natriumhydroxidlösung auf pH 11 eingestellt. Das basische wäßrige Gemisch wird zweimal mit jeweils 40 ml Dichlormethan extrahiert, und durch Eindampfen der vereinigten organischen Schichten unter Vakuum gelangt man zu 1,51 g 5-Brompyrimidin, das aufgrund einer NMR-Analyse mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 13

Unter Verwendung der in obigen Beispielen beschriebenen Apparatur versetzt man den Reaktionskolben mit 8,7 g Bor-

säureanhydrid und 40 ml Formamid. Das Reaktionsgemisch wird auf 180 bis 185°C erhitzt und unter Rühren bei konstanter Temperatur über eine Zeitdauer von 35 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 42,2 g 3,4-Dichlor-5-hydroxy-2(5H)-furanon in 60 ml Formamid versetzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten bei konstanter Temperatur gerührt und über eine Zeitdauer von 10 Minuten mit 50 ml Wasser versetzt.

Das im Auffangkolben enthaltene Gemisch wird hierauf mit 70 ml Pentan behandelt und erwärmt. Nach entsprechender Schichtentrennung wird die wäßrige Schicht unter Kühlen mittels 50 %-iger Natriumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt, worauf man diese wäßrige Schicht wieder zur Pentanschicht gibt. Sodann werden weitere 15 ml Pentan zugesetzt und die Schichten erneut getrennt. Die organische Schicht wird 16 Stunden auf -20°C gehalten, worauf man sie filtriert und die erhaltenen Feststoffe trocknet. Auf diese Weise gelangt man zu 14,2 g Produkt. Durch Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhält man weitere 2,5 g Produkt.

Die oben erhaltene wäßrige Schicht wird mit 50 ml Pentan extrahiert, und durch anschließendes Verdampfen des Lösungsmittels unter Vakuum gelangt man zu 1,1 g Produkt. Die Gesamtausbeute an 5-Chlorpyrimidin macht 63 % der theoretischen Ausbeute aus. Das Produkt schmilzt bei 36,5 bis 37,5°C und zeigt im NMR-Spektrum folgende charakteristische Maxima: delta 9,08 (s, 1H), 8,71 (s, 2H).

Das folgende Anwendungsbeispiel zeigt den Einsatz von 5-Chlorpyrimidin als Zwischenprodukt zur Herstellung von 4-Alkyl-5-chlördihydropyrimidinen.

Anwendungsbeispiel

Man vereinigt 28,5 g 5-Chlorpyrimidin mit 370 ml Tetrahydrofuran und kühlt das erhaltene Gemisch auf -95°C. Unter Konstanthalten der Temperatur versetzt man das Ganze hierauf über eine Zeitdauer von 55 Minuten mit 150 ml einer 15,2 %-igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Sodann röhrt man das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten und läßt es auf Raumtemperatur kommen. Nach anschließendem Zusatz von 150 ml Wasser werden die erhaltenen Schichten aufgetrennt. Die organische Schicht wird unter Vakuum zu einem Sirup eingeengt, den man in 175 ml Toluol löst. Die Toluollösung wird mit 200 ml Wasser gewaschen, das mit Chlorwasserstoffsaure auf pH 1 angesäuert ist. Die saure wäßrige Schicht wird mit 50 %-iger Natriumhydroxidlösung neutralisiert, und das dabei anfallende aus zwei Phasen bestehende neutrale Gemisch wird dreimal mit jeweils 100 ml Chloroform extrahiert.

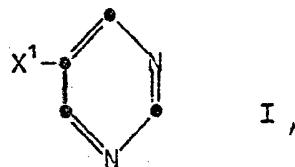
Die vereinigten Chloroformschichten werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum eingedampft, wodurch man zu 41,9 g eines schwach bernsteinfarbenen Öls gelangt. Durch NMR-Analyse dieses Öls ergibt sich, daß es sich dabei um 6-Butyl-5-chlor-1,6-dihydropyrimidin handelt. Dieses Produkt weist im NMR-Spektrum folgende charakteristische Maxima auf:
 δ 8,72 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 10,63 (breites s, 2H),
4,56 (t, 1H), 1,0-2,0 (breites m, 9H).

Das obige Rohprodukt wird in Diethylether aufgeschlämmt, wodurch man zum Hydrochlorid der obigen Verbindung in kristallinem Zustand gelangt. Durch Umkristallisieren dieses Salzes aus siedendem Toluol erhält man feine weiße Nadeln, die bei 139 bis 141°C schmelzen.

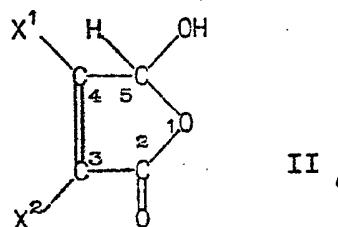
Das bei obigem Anwendungsbeispiel erhaltene Produkt ist algizid wirksam. Dies ergibt sich anhand eines Versuchs, bei dem man die Verbindung in Form ihres Hydrochlorids in einer Konzentration von 10 ppm (Gewicht) zu Wasser gibt, in welchem Algen der Arten Chlorella, Scenedesmus und Anacystis wachsen. Der Versuch wird im Labor - also nicht im Freien - unter starkem künstlichem Licht durchgeführt. Der vorliegende Wirkstoff ergibt eine Abtötung aller Anacystis-Algen und eine schwere Schädigung der Algen Chlorella und Scenedesmus.

E r f i n d u n g s a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von 5-Halogenpyrimidinen der allgemeinen Formel I



worin X^1 für Chlor oder Brom steht, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2(5H)-Furanon der allgemeinen Formel II



worin X^1 Chlor oder Brom bedeutet und X^2 für Chlor, Brom, Phenoxy oder mono- oder disubstituiertes Phenoxy steht, dessen Substituenten Chlor, Brom, Fluor, C_1-C_3 Alkyl, C_1-C_3 Alkoxy, Carboxy oder Amino sind, wobei letzteres durch ein oder zwei C_1-C_3 Alkylgruppen substituiert sein kann, mit wenigstens etwa 5 Mol Formamid pro Mol 2(5H)-Furanon umgesetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Borsäure oder Borsäure-anhydrid durchführt.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Wasser oder eines C₁-C₃ Alkanols durchführt.
4. Verfahren nach Punkt 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in Gegenwart von Methanol durchführt.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa 150 bis 200°C durchführt.
6. Verfahren nach Punkt 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung bei einer Temperatur von etwa 175 bis 185°C durchführt.
7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man je Mol 2(5H)-Furanon mit etwa 8 bis 12 Mol Formamid arbeitet.
8. Verfahren nach Punkt 1 bis 7 zur Herstellung von 5-Brompyrimidin, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2(5H)-Furanon, worin X¹ für Brom steht, mit Formamid umsetzt.
9. Verfahren nach Punkt 8, dadurch gekennzeichnet, daß man als 2(5H)-Furanon 3,4-Dibrom-5-hydroxy-2(5H)-furanon verwendet.