

## 5-Halogenierte N-Hydroxypyrimidine

5-Fluor-1-hydroxyuracil und 5-Fluor-3-oxycytosin

Von

W. Klötzer und M. Herberz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck, Innrain 52 a

(Eingegangen am 6. Dezember 1967)

Es wird die 5-Halogenierung der isomeren N-Benzyl- und N-Hydroxyuracile beschrieben. Die Einwirkung von 2 Mol Chlor auf 1-Benzyluracil, gefolgt von milder alkalischer Hydrolyse, führt zu Ringspaltung. Das 5-Fluor-1-hydroxyuracil (**18**) wird auf drei verschiedenen Wegen erhalten, wobei eine neue Variante eines Pyrimidinringschlusses verwendet wird. Das 3-Hydroxy-5-fluorocytosin (**21**) wird durch Persäureoxydation von 2-Chlor-4-amino-5-fluorpyrimidin und nachfolgende Hydrolyse erhalten. Essig-anhydrid lagert es um in 4-Acetoxyamino-5-fluor-2-oxodihydropyrimidin (**23**). Die Desaminierung von (**21**) zum isomeren 3-Hydroxy-5-fluoruracil gelang nicht.

The halogenation of the isomeric N-benzyl- and N-hydroxyuracils in position 5 is described. Treatment of benzyluracil with 2 moles  $\text{Cl}_2$  followed by mild alkaline hydrolysis causes ring cleavage. 1-Hydroxy-5-fluorouracil (**18**) can be obtained by three different methods including a new cyclization reaction. 3-Hydroxy-5-fluorocytosin (**21**) was prepared by peracid oxidation of 2-chloro-4-amino-5-fluoropyrimidine and subsequent hydrolysis. With acetic anhydride the latter rearranges to give 4-acetoxyamino-5-fluoro-2-oxodihydropyrimidine (**23**). Deamination of **21** to the isomeric 3-hydroxy-5-fluorouracil is not feasible.

Die vorliegende Arbeit hatte die Herstellung verschiedener 5-Halogen-, besonders 5-Fluorderivate der von uns beschriebenen<sup>1</sup> N-Benzyl- und N-Hydroxyuracile zum Ziel.

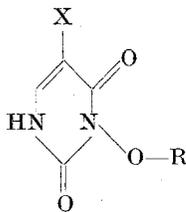
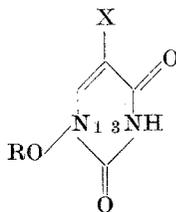
<sup>1</sup> W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 1729 (1964).

Die 5-Jodierung der beiden isomeren Hydroxyuracile zu **1** und **2** wird, wie beim Uracil selbst, mit Jod in alkalischer Lösung erreicht. **1** und **2** sind mit  $\text{PCl}_3$  zu 5-Joduracil reduzierbar (Vers. 1 und 2).

Die N-Benzoyloxyuracile reagieren unter diesen Bedingungen nicht; **3** und **4** erhält man mittels Chlorjod in Eisessig (Vers. 3 und 4). Die katalytische Reduktion von **3** führt unter Beibehaltung der sonst leicht reduzierbaren N-Benzoyloxygruppe zum enthalogenierten 1-Benzoyloxyuracil (Vers. 5).

Der gewünschte Austausch von 5-Jod in den obengenannten Verbindungen gegen Fluor gelang nach den üblichen Methoden nicht; analog verhielten sich die 5-Chlor- und 5-Bromverbindungen **5**—**8**, die auf übliche Weise mit Halogen in Eisessig erhalten werden (Vers. 6—9).

#### Formelübersicht



- |  |                  |  |                  |
|--|------------------|--|------------------|
| <b>1</b> : R = H,                                  | X = J (Vers. 1)  | <b>2</b> : R = H,                                  | X = J (Vers. 2)  |
| <b>3</b> : R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , | X = J (Vers. 3)  | <b>4</b> : R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , | X = J (Vers. 4)  |
| <b>5</b> : R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , | X = Br (Vers. 6) | <b>6</b> : R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , | X = Br (Vers. 9) |
| <b>7</b> : R = H,                                  | X = Br (Vers. 7) |  |                  |
| <b>8</b> : R = $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , | X = Cl (Vers. 8) |  |                  |

Die weitere Bromierung der isolierten Monobrombenzyloxyuracile **5** und **6** in Methanol ergibt die isomeren 5,5-Dibrom-6-methoxy-5,6-dihydro-N-benzyloxyuracile **9** und **10** (Vers. 10, 11).

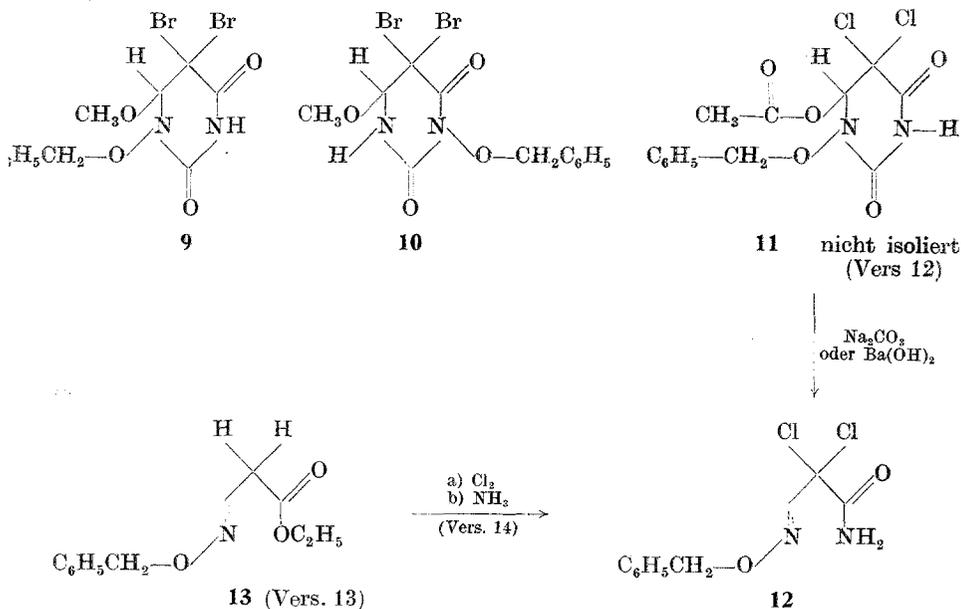
In Eisessig als Lösungsmittel läßt sich 1-Benzoyloxyuracil, auch mit überschüssigem Brom (2 Mol), nur zum 5-Monobromderivat (**5**) halogenieren (Vers. 6).

Die Behandlung von 1-Benzoyloxyuracil mit 2 Mol Chlor in Eisessig zeigt hingegen ein anderes Resultat. Unter Verbrauch von 2 Mol Chlor erhält man ein nicht rein isolierbares Zwischenprodukt der vermutlichen Struktur **11**. Diese Strukturannahme erfolgte auf Grund der Genese<sup>2</sup>, der positiven *Wheeler—Johnson*-Reaktion<sup>2</sup> und durch IR-Spektrenvergleich mit **9**. Beim leichten Erwärmen mit verd.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ - oder  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ -Lösung wird **11** unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung zum O-Benzoyloxim des  $\alpha$ -Dichlorformyl-essigsäureamides (**12**) hydrolysiert (Vers. 12).

<sup>2</sup> T. B. Johnson und J. M. Sprague, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 2436 (1937); **64**, 306 (1942).

Das Resultat wird durch eine unabhängige Synthese für **12** gesichert (Vers. 13 und 14).

Das der Zwischenverbindung **11** verwandte 6-Methoxy-5,5-dibromderivat **9** ist in verd.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung löslich und fällt beim Ansäuern unverändert wieder aus (Vers. 10), zeigt also diese Ringspaltungsreaktion nicht.



### 5-Fluorderivate

Da, wie schon erwähnt, die Versuche, durch Halogenaustausch 5-Fluor-N-hydroxyuracile zu erhalten, wenig aussichtsreich erschienen, gingen wir, wie schon von anderen gezeigt wurde<sup>3, 4</sup>, dazu über, fluoriierte Dreikohlenstoffkomponenten zu Pyrimidinringschlüssen zu verwenden.

Aus früheren Versuchen zur Synthese von N-Hydroxyuracilen<sup>1</sup> und N-Hydroxythyminen<sup>5</sup> ist bekannt, daß zum Ringschluß mit N-Benzyl-oxyharnstoff entweder ein Enoläther oder ein Acetal eines Formylessig-esters eingesetzt werden muß, da das an sich näherliegende Na-Enolat dieser Verbindung mit Benzyl-oxyharnstoff nicht im erwünschten Sinn reagiert.

<sup>3</sup> R. Duschinsky, E. Plevin und C. Heidelberger, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 4559 (1957).

<sup>4</sup> Z. Budesinsky, V. Jelinek und J. Prikryl, Chem. Abstr. **60**, P 9291 b (1964).

<sup>5</sup> W. Klötzer und M. Herberz, Mh. Chem. **96**, 1721 (1965).

Auch hier zeigte sich, daß das K-Enolat des  $\alpha$ -Formylfluoressigesters<sup>6</sup> mit Benzyloxyharnstoff als zweiter Komponente (im Gegensatz zu S-Alkylisothioharnstoff<sup>6</sup>) nicht zum Pyrimidinringschluß geeignet war.

Eine einem beschriebenen Verfahren analoge Acetalisierung<sup>7</sup> des Formylfluoressigesters ergab viscose, nach längerem Stehen glasartig werdende, nicht destillierbare Produkte.

Das wie beschrieben<sup>4</sup> erhaltene O-Methylierungsprodukt des Na-Formylfluoressigesters ergibt bei der Umsetzung mit Benzyloxyharnstoff in Gegenwart von Na-Äthylat neben einer nicht identifizierten fluorfreien Verbindung in geringer Ausbeute ein N-Benzyloxy-5-fluoruracil (Vers. 15). Es sollte nach den beschriebenen Beispielen<sup>1, 5</sup> das 1-Benzyloxyderivat (14) sein, wobei, wie gezeigt, der Hydroxylaminstickstoff des Benzyloxyharnstoffs mit der Enolätherfunktion und der Amidstickstoff mit der Esterfunktion der Enolätheresterkomponente reagierte.

Diese Annahme wurde bestätigt durch eine neue und gleichzeitig strukturbeweisende Synthesevariante für 14. Aus dem Na-Enolat des  $\alpha$ -Formylfluoressigsäureesters erhält man das O-Benzyloxim (15, Vers. 16) und daraus das entsprechende Säureamid (16, Vers. 17), in dem bereits 5 der 6 Ringglieder in der richtigen Reihenfolge enthalten sind. Die Behandlung von (16) mit Oxalylchlorid<sup>8</sup> schließt über das in situ entstehende Acylisocyanat (17) den Ring zu 14. (Vers. 18). Das erhaltene 1-Benzyloxy-5-fluoruracil erwies sich als identisch mit dem in Vers. 15 erhaltenen. Die hydrierende Debenzylierung lieferte das gesuchte 1-Hydroxy-5-fluoruracil (18, Vers. 19).

Dieselbe Verbindung 18 wird außerdem noch in geringer Ausbeute durch Oxydation von 2,4-Dimethoxy-5-fluorpyrimidin<sup>9</sup> mit m-Chlorperbenzoesäure und nachfolgende Hydrolyse erhalten (Vers. 20).

Von einigen vergeblichen Ringschlußversuchen zum isomeren 3-Hydroxy-5-fluoruracil sei einer erwähnt.

N-Benzyloxyharnstoff und Dimethylformamiddimethylacetal ergibt das N-(Benzyloxycarbamoyl)-N'-dimethylformamidin (19) mit Ampholytnatur (Vers. 21). Das N-Fluoracetylderivat (20, Vers. 22) dieser Verbindung sollte unter Dimethylaminabspaltung den Ringschluß ergeben. Die Fluoracetylgruppe ist jedoch so labil, daß sie unter Kondensationsbedingungen zuerst abgespalten wird.

Bessere Ergebnisse brachten Oxydationsversuche an fluorierten Pyrimidinen. Es ist bekannt<sup>10</sup>, daß sich Aminopyrimidine an dem zur

<sup>6</sup> C. Heidelberger und R. Duschinsky, Chem. Abstr. **52**, 2100 e (1958).

<sup>7</sup> Vgl. T. B. Johnson und E. Dyer, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 223 (1934).

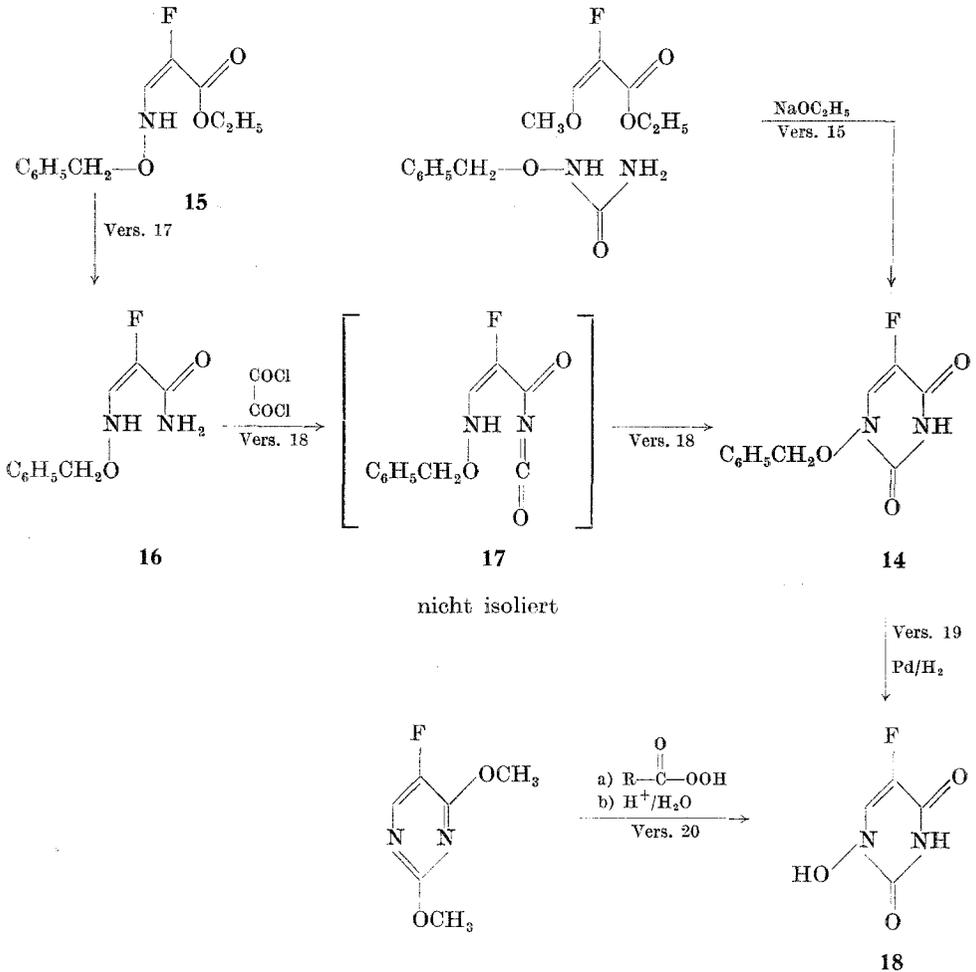
<sup>8</sup> A. J. Speciale und L. R. Smith, J. Org. Chem. **27**, 3742 (1962); **28**, 1805 (1963).

<sup>9</sup> M. Prystas und F. Šorm, Chem. Abstr. **63**, 13 383 e (1965).

<sup>10</sup> G. B. Brown, Th. J. Delia und M. J. Olsen, J. Org. Chem. **30**, 2766 (1965).

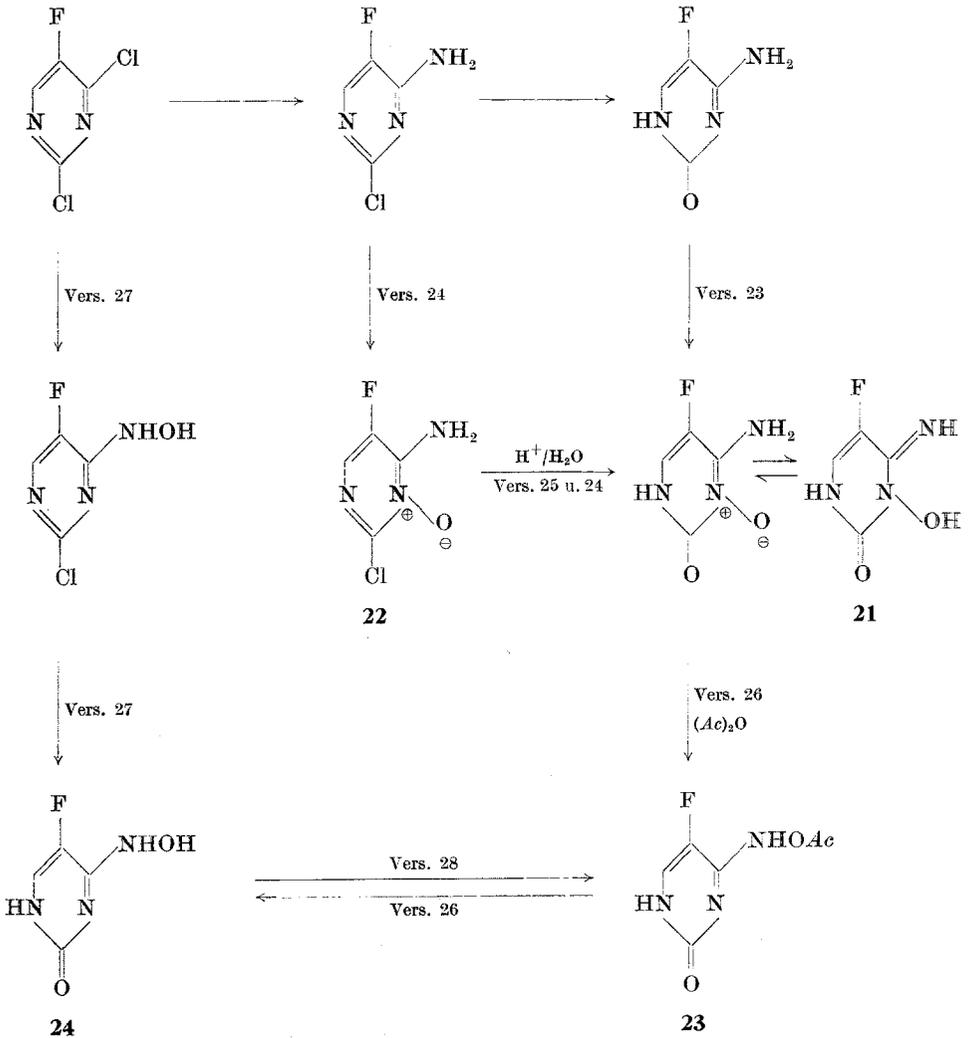
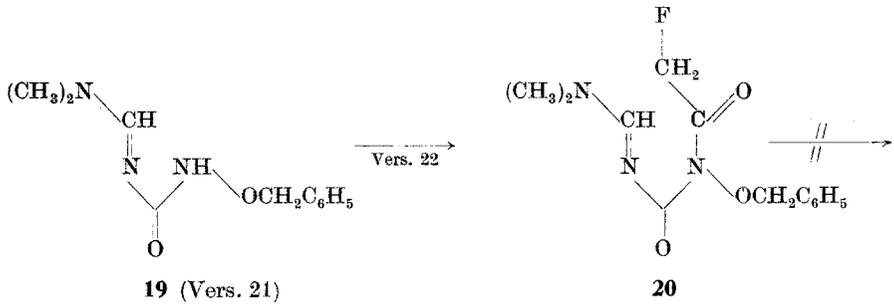
Aminogruppe benachbarten Kernstickstoff recht gut mit Persäuren oxydieren lassen.

Die Oxydation von 5-Fluorecytosin<sup>11</sup> mit m-Chlorperbenzoesäure ergibt zwar das 3-Hydroxy-5-fluorcytosin (**21**, Vers. 23), aber die Abtrennung des verbliebenen Startmaterials machte große Schwierigkeiten.



Aus dem 2-Chlor-4-amino-5-fluorpyrimidin<sup>11</sup> erhielten wir schließlich durch Oxydation das leicht abzutrennende 2-Chlor-4-amino-5-fluorpyrimidin-3-oxid (**22**, Vers. 24), das sich zum 3-Hydroxy-5-fluorecytosin (**21**) hydrolysieren ließ (Vers. 24 und 25).

<sup>11</sup> Hoffmann La-Roche, Chem. Abstr. **56**, 8724 (1962); Brit. Pat. 877 318.



Die Entaminierung von **21** zum gewünschten, zu **18** isomeren 3-Hydroxy-5-fluoruracil gelang auch hier wie beim entsprechenden 5-Methylderivat<sup>5</sup> nach den üblichen Methoden nicht (Vers. 25).

Die angegebene Struktur für das 3-Hydroxy-5-fluorcytosin (**21**) ergibt sich aus dem Vergleich der UV-Spektren mit 3-Hydroxycytosin<sup>12</sup> und 1-Hydroxycytosin<sup>12</sup> bei neutraler, alkalischer und saurer Reaktion, durch die für 3-Hydroxypyrimidine typische orangerote FeCl<sub>3</sub>-Reaktion<sup>1, 5, 12</sup> und durch den positiven Ausfall einer *Endo*-N-hydroxy → *exo*-N-hydroxy-Umlagerungsreaktion, die am 3-Hydroxycytosin<sup>10</sup> erstmals von *G. B. Brown* gezeigt wurde.

Mit Essigsäureanhydrid erhält man aus **21** das 4-Acetoxyamino-5-fluor-2-oxodihydropyrimidin (**23**, Vers. 26). Das Ergebnis wurde durch eine unabhängige Synthese für **23** gesichert (Vers. 27 und 28).

Die Analysen wurden unter der Leitung von Dr. *Josef Zak* im mikroanalytischen Labor der Universität Wien ausgeführt.

Den Firmen Hoffmann La-Roche, Wien und Basel, möchte ich für die Unterstützung dieser Arbeit danken.

## Experimenteller Teil

### Versuch 1

5,0 g 1-Hydroxyuracil<sup>1</sup> werden in 60 ml 8proz. NaOH bei 10° gelöst und unter gutem Rühren portionsweise mit 11 g Jod versetzt, wobei die Temperatur 15—17° betragen soll. Nach 2stdg. Stehen bei 20° wird unter Kühlung mit 10proz. HCl angesäuert, Lösung und Kristalle mit wenig festem NaHSO<sub>3</sub> entfärbt, gut gekühlt und filtriert. Nach dem Waschen mit wenig Eiswasser und viel Äther erhält man 8,7 g (nach Umkrist. aus 100 ml Wasser 7,9 g). 1-Hydroxy-5-joduracil (**1**), Zersp. 205—210°; FeCl<sub>3</sub>-Reaktion tiefrot. UV: λ<sub>max</sub> 298 mμ (ε 6400).

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>J · H<sub>2</sub>O. Ber. C 16,66, H 1,85, N 10,30, J 46,66.

Gef. C 16,91, H 1,70, N 10,19, J 49,51.

250 mg **1** werden mit 0,2 ml PCl<sub>3</sub> in 15 ml CHCl<sub>3</sub> 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der inhomogen gebliebene Ansatz wird nach dem Erkalten filtriert und der Rückstand (180 mg) aus H<sub>2</sub>O umgelöst. Das erhaltene Kristallisat zeigt keine FeCl<sub>3</sub>-Reaktion mehr und erweist sich nach Mischprobe und IR-Spektrum als identisch mit 5-Joduracil.

### Versuch 2

4,2 g 3-Hydroxyuracil<sup>1</sup> werden bei 10° in 70 ml 6proz. NaOH gelöst und portionsweise unter gutem Rühren mit 9,2 g Jod versetzt. Bis zur Lösung des Jods beträgt die Innentemp. 15—18°. Dann läßt man über Nacht bei 20° stehen, filtriert und säuert unter Kühlung mit 20 ml HCl (1 : 1) an. Die zuerst schwarze Fällung wird beim Schütteln fast farblos. Die Filtration ergibt nach

<sup>12</sup> *W. Klötzer*, Mh. Chem. **96**, 169 (1965).

Waschen mit wenig Eiswasser und viel Äther rohes **2**; aus 70 ml H<sub>2</sub>O 6,0 g (72% d. Th.) 3-Hydroxy-5-joduracil (**2**), Zersp. 225—235°, FeCl<sub>3</sub>-Reaktion orange. UV:  $\lambda_{\max}$  283 m $\mu$ ,  $\epsilon$  4200.

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>J. Ber. C 18,91, H 1,19, N 11,03, J 49,97.  
Gef. C 19,02, H 1,22, N 10,88, J 51,32.

Die Behandlung von 200 mg **2** mit 0,15 ml PCl<sub>3</sub> in 10 ml CHCl<sub>3</sub> (analog Vers. 1), liefert 140 mg Reduktionsprodukt, welches aus H<sub>2</sub>O umgelöst, keine FeCl<sub>3</sub>-Reaktion mehr zeigt und nach dem IR-Spektrum und Mischschmp. identisch mit 5-Joduracil ist.

#### Versuch 3

1,1 g (5 mMol) 1-Benzylxyuracil<sup>1</sup> werden in 15 ml Eisessig unter leichtem Erwärmen gelöst. Man versetzt mit 8,2 ml einer JCl-Eisessiglösung (10 ml JCl-Lösung enthält 1 g JCl) (5 mMol JCl) und läßt 3 Stdn. am siedenden Wasserbad reagieren. Das Lösungsmittel wird im Vak. bei 80° abgezogen und der ölige Rückstand mit 20 ml Wasser unter leichter Erwärmung zur Kristallisation gebracht. Nach Kühlung filtriert man **3** ab. Zur Reinigung wird aus NaHCO<sub>3</sub>-Lösung/HCl umgefällt. Es bleiben 1,35 g (79% d. Th.) **3**, Schmp. 183—186°.

Zur Analyse wird aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 187—188°. UV:  $\lambda_{\max}$  290 m $\mu$ ,  $\epsilon$  7900.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>JN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. J 36,88, N 8,14. Gef. J 36,72, N 7,97.

Die Verbindung ist in Wasser und Äther unlöslich, wenig löslich in Alkohol und Benzol.

#### Versuch 4

Wie in Vers. 3 angegeben, werden 1,1 g 3-Benzylxyuracil mit 8,2 ml JCl-Lösung behandelt. Das erhaltene Rohprodukt wird aus NaHCO<sub>3</sub>-Lösung HCl umgefällt. Man erhält 1,3 g (76% d. Th.) **4**, Schmp. 205—210°.

Zur Analyse wird aus 50proz. Alkohol umkristallisiert; Schmp. 209—211°,  $\lambda_{\max}$  290 m $\mu$ ,  $\epsilon$  3300.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>JN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. N 8,14, J 36,88. Gef. N 7,91, J 36,34.

Die Verbindung ist in Wasser und Äther unlöslich und in Alkohol wenig löslich. Bei einem Mischschmelzpunkt zwischen **3** und **4** erhält man deutliche Depression.

#### Versuch 5

0,344 g 1-Benzylxy-5-joduracil (**1**) nehmen in 25 ml 90proz. Alkohol an 0,1 g 10proz. Pd/C unter Normalbedingungen in 5½ Stdn. 22 ml H<sub>2</sub> auf. Nach Filtration vom Katalysator wird die saure Lösung im Vak. eingeeengt, der Rückstand in verd. NaOH gelöst und die Lösung wieder angesäuert. Man erhält so 180 mg 1-Benzylxyuracil vom Schmp. 185° (Mischschmp.-Probe mit einer nach<sup>1</sup> hergestellten Probe).

#### Versuch 6

0,55 g 1-Benzylxyuracil werden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 0,4 g Brom versetzt. Nach 12 Stdn. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak.

abgezogen und der Rückstand mit Wasser angerieben. Man erhält so 0,72 g 1-Benzyl oxy-5-bromuracil (5); aus 80proz. Alkohol: Schmp. 175—177°, UV:  $\lambda_{\max}$  285 m $\mu$ ,  $\epsilon$  8600.

5 ist in verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung leicht löslich und daraus unverändert fällbar.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. Br 26,90. Gef. Br 26,84.

Auch die Anwendung von 2 Mol Brom in der gleichen Versuchsanordnung ergibt dasselbe Resultat.

#### Versuch 7

1,5 g 5 werden mit 20 ml 19proz. HBr/Eisessiglösung 3 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Der danach im Vak. hergestellte Trockenrest wird nach dem Waschen mit Äther (Benzylbromid) aus 5 ml H<sub>2</sub>O umgelöst. Man erhält so 0,6 g 1-Hydroxy-5-bromuracil (7), Schmp. (Zers.) 240°. Die FeCl<sub>3</sub>-Reaktion ist rotviolett. UV:  $\lambda_{\max}$  288 m $\mu$ ,  $\epsilon$  7250.

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 23,21, H 1,46, N 13,54, Br 38,61.  
Gef. C 23,74, H 1,49, N 13,28, Br 38,67.

#### Versuch 8

0,55 g 1-Benzyl oxyuracil, in 10 ml Eisessig suspendiert, werden mit einer Lösung von 0,2 g Chlor in 5 ml Eisessig versetzt, wobei Lösung eintritt. Nach 4 Stdn. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt, der Rückstand in verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gelöst, filtriert und angesäuert. Man erhält so 0,5 g 1-Benzyl oxy-5-chloruracil (8), Schmp. (aus 80proz. Alkohol) 178°. UV:  $\lambda_{\max}$  282 m $\mu$ ,  $\epsilon$  8715.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. Cl 14,04, N 11,09. Gef. Cl 13,92, N 10,97.

#### Versuch 9

2,18 g 3-Benzyl oxyuracil<sup>1</sup> in 30 ml Eisessig werden bei 20° mit 0,53 ml Brom versetzt und der Ansatz nach 30 Min. mit 200 ml H<sub>2</sub>O verdünnt. Man erhält so 2,7 g 3-Benzyl oxy-5-bromuracil (6), Schmp. (aus verd. Alkohol umgelöst) 230—233°, UV:  $\lambda_{\max}$  277 m $\mu$ ,  $\epsilon$  5950.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. Br 26,90. Gef. Br 27,14.

#### Versuch 10

0,75 g 1-Benzyl oxy-5-bromuracil (5) werden in 15 ml absol. Methanol gelöst und bei 30° mit 0,2 ml Brom versetzt. Nach 5 Stdn. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand mit H<sub>2</sub>O angerieben. Man erhält so 1,0 g 1-Benzyl oxy-5,5-dibrom-6-methoxy-5,6-dihydrouracil (9), Schmp. (aus 80proz. Methanol) 185—186°.

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Ber. Br 39,17, OCH<sub>3</sub> 7,60. Gef. Br 39,67, OCH<sub>3</sub> 8,50.

Die Verbindung ist in verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung löslich und wieder fällbar.

#### Versuch 11

1,5 g 3-Benzyl oxy-5-bromuracil (6) werden in 50 ml absol. Methanol unter Erwärmen gelöst, mit 0,38 ml Brom bei 30° versetzt und 14 Stdn. bei 20° belassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird mit Wasser angerieben,

wobei 2,0 g 3-Benzyl-oxy-5,5-dibrom-6-methoxy-5,6-dihydrouracil (**10**) kristallisieren. Aus 80proz. Methanol: Schmp. 159—160°.

$C_{12}H_{12}Br_2N_2O_4$ . Ber. Br 39,17,  $OCH_3$  7,60. Gef. Br 39,20,  $OCH_3$  7,65.

**10** ist in verd. Sodalösung nicht löslich.

#### Versuch 12

1,1 g 1-Benzyl-oxyuracil werden in 10 ml Eisessig suspendiert und mit einer Lösung von 0,9 g  $Cl_2$  in 15 ml Eisessig bei 20° versetzt. Nach 24 Stdn. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. bei 40° gründlich abgezogen. Das IR-Spektrum des öligen instabilen Rückstandes (**11**) zeigt große Ähnlichkeit mit dem von **9** und ist verschieden vom dem des weiter unten erhaltenen **12**.

##### a) Hydrolyse von **11** mit $Na_2CO_3$ -Lösung

Der Rückstand wird mit 40 ml 5proz.  $Na_2CO_3$ -Lösung 10 Min. auf 40° erwärmt, wobei ein Öl ungelöst bleibt. Nach 5 Stdn. Stehen bei 20° wird 1 Stde. mit 20 ml Äther geschüttelt. Die getrocknete Ätherphase hinterläßt 1,2 g öligen Rückstand, der auf Anreiben mit Petroläther kristallisiert. Aus Äther/Petroläther 2mal ungelöst: reines O-Benzylloxim des  $\alpha$ -Dichlorformyllessigsäureamides (**12**), Schmp. 50—51°.

$C_{10}H_{10}Cl_2N_2O_2$ . Ber. C 46,00, H 3,86, Cl 27,16, N 10,73.  
Gef. C 46,12, H 4,11, Cl 27,02, N 10,70.

##### b) Hydrolyse von **11** mit $Ba(OH)_2$ -Lösung

Ein wie oben angegeben behandelte Ansatz wird nach dem Abziehen des Eisessigs in 10 ml Äther gelöst, mit 25 ml 3proz.  $Ba(OH)_2$  (frisch filtriert) versetzt und gut verschlossen. Dabei tritt sofort eine dichte Fällung ( $BaCO_3$ ) auf und nach etwa 10 Min. entwickelt sich eine rote Färbung in der wäßrigen Phase. Nach 2stdg. Schütteln und Stehen über Nacht bei 20° wird der jetzt farblose Ansatz filtriert. Der Rückstand ( $BaCO_3$ ) wird gut mit Äther gewaschen. Das Filtrat wird getrennt und nochmals ausgeäthert. Die vereinigten getrockneten Ätherphasen hinterlassen 1,2 g Öl, welches bald kristallisiert; 2mal aus Petroläther, Schmp. 50—51°. Mischprobe und IR-Spektrum identisch mit **12**.

#### Versuch 13

17 g Na-Formyllessigsäureäthylester (etwa 50proz.) werden in 60 ml Eiswasser gelöst und unter heftigem Rühren mit einer Lösung von 10 g O-Benzylhydroxylamin  $\cdot$  HCl in 100 ml 10proz. Essigsäure versetzt. Nach 1stdg. Rühren wird 3mal ausgeäthert und die Ätherlösung mit verd. HCl und  $H_2O$  gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 14,7 g Öl, das beim Destillieren (Sdp.<sub>0,01</sub>: 103°) 12 g O-Benzylloxim des Formyllessigsäureäthylesters (**13**) ergibt;  $n_D^{20} = 1,5040$ . IR: 1725  $cm^{-1}$ , Benzylbromidtest mit HBr/Eisessig positiv.

$C_{12}H_{15}NO_3$ . Ber.  $OC_2H_5$  20,37. Gef.  $OC_2H_5$  19,50.

#### Versuch 14

In eine Lösung von 1,1 g **13** in 10 ml Eisessig werden bei 0° 0,8 g Chlor eingeleitet. Nach 3 Stdn. Stehen bei 20° wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit

NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O und dann mit Wasser gewaschen. Die Ätherlösung hinterläßt 1,35 g eines chlorhaltigen Öles, welches mit einer kalt gesätt. Methanol/NH<sub>3</sub>-Lösung versetzt und 48 Stdn. bei 20° belassen wird.

Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vak. und Lösen des Rückstandes in Äther wird die Ätherlösung mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet. Der Ätherrückstand (0,9 g) wird aus Petroläther (60—80°) umgelöst, wobei man 200 mg **12**, Schmp. 40—50°, erhält. Nach nochmaligem Umlösen aus Petroläther ist die Verbindung rein. Die Identifizierung mit **12** aus Vers. 12 erfolgte durch Mischprobe, deckungsgleiche IR-Spektren und durch gleiche *R<sub>F</sub>*-Werte im Dünnschichtchromatogramm (Camag-Silicagel, Benzol/Essigester/Diäthylamin 7 : 2 : 1, *R<sub>F</sub>* 0,48).

#### Versuch 15

Zu einer Lösung von 0,25 g Na in 15 ml absol. Alkohol werden 1,7 g Benzyloxyharnstoff und 1,5 g  $\alpha$ -Fluor- $\beta$ -methoxyacrylsäureäthylester (wie beschrieben<sup>4</sup> dargestellt) gegeben und der Ansatz 15 Stdn. unter H<sub>2</sub>O-Ausschluß rückflußerhitzt; dann wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O versetzt, sodaalkalische Reaktion eingestellt und nach 1 Stde. bei 0° von einer nicht identifizierten F-freien Verbindung filtriert. Das Filtrat wird mit CO<sub>2</sub> auf pH 8—9 eingestellt, filtriert und dann mit verd. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert. Man erhält so 150 mg rohes 1-Benzyloxy-5-fluoruracil (**14**); aus Benzol: Schmp. 184—186°. UV:  $\lambda_{\max}$  277 m $\mu$ ,  $\epsilon$  4720.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 55,95, H 3,84, F 8,00, N 11,87.

Gef. C 55,60, H 4,06, F 7,33, N 11,70.

#### Versuch 16

Zu einer 50proz. Suspension von 9,6 g NaH (50proz. in Öl) in 250 ml Benzol werden unter Rühren (H<sub>2</sub>O-Ausschluß) 9,2 g absol. Äthylalkohol gegeben. Nach Aufhören der H<sub>2</sub>-Entwicklung wird mit 20 g Ameisensäureäthylester (über CaCO<sub>3</sub> destilliert), danach mit 21,2 g Fluoressigsäureäthylester bei 10° langsam versetzt. Nach 8 Stdn. Rühren bei 20° läßt man 12 Stdn. stehen, verdünnt mit 300 ml Petroläther und filtriert unter Feuchtigkeitsausschluß. Man erhält so 23 g Na-Salz des Formylfluoressigesters.

30 g dieses Salzes werden in 90 ml Eiswasser suspendiert und mit einer eiskalten Lösung von 24 g O-Benzylhydroxylamin · HCl in 300 ml H<sub>2</sub>O unter heftigem Rühren versetzt. Nach 1 Stde. wird das ausgeschiedene Öl mit Äther isoliert, die Ätherlösung 2mal mit *n*-HCl und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung hinterläßt 32 g O-Benzylloxim (**15**) des  $\alpha$ -Formylfluoressigsäureäthylesters, welches durch Destillation gereinigt wird. Sdp.<sub>0,001</sub>: 95°,  $n_D^{20}$  = 1,4931.

C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>. Ber. C 60,24, H 5,89, N 5,85, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 18,83.

Gef. C 60,30, H 6,33, N 5,98, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 18,85.

#### Versuch 17

7,6 g **15** werden mit 60 ml konz. wäßr. NH<sub>4</sub>OH 3 Stdn. bei 20° kräftig geschüttelt. Die entstandene Kristallisation wird isoliert und aus 30proz. Alkohol umgelöst. Man erhält so 5,2 g Säureamid **16**, Schmp. 98—100°.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 57,14, H 5,27, F 9,04, N 13,33.

Gef. C 57,34, H 5,37, F 9,08, N 13,21.

*Versuch 18*

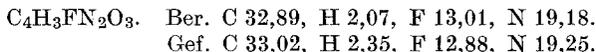
17 g trockenes Amid **16** werden in 700 ml absol. Äthylenchlorid suspendiert und innerhalb 15 Min. mit 23 g Oxalylchlorid versetzt. Nach 15 Min. bei 20° wird innerhalb 30 Min. zum Sieden erhitzt und 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann werden innerhalb 2 Stdn. 550 ml Lösungsmittel am absteigenden Kühler abdestilliert. Der Rest des Lösungsmittels wird im Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird in 80 ml Alkohol heiß gelöst und nach 3stdg. Stehen (bei 20°) filtriert. Man erhält so 5,0 g 1-Benzyl-oxy-5-fluoruracil (**14**) vom Schmp. 183—186°. Die Verbindung ist identisch mit der im Vers. 15 erhaltenen. Sie kann in verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gelöst und unverändert wieder gefällt werden.

*Versuch 19*

5,7 g 1-Benzyl-oxy-5-fluoruracil (**14**) werden in 450 ml 80proz. Alkohol an 0,2 g 10proz. Pd/Kohle hydriert. Die Wasserstoffaufnahme beträgt nach 10 Min. 540 ml. Nach der Filtration vom Katalysator wird im Vak. der Trockenrest hergestellt und dieser mit Äther ausgekocht.

(Im Äther befinden sich noch 0,6 g Ausgangsmaterial.) Der Rückstand wird aus Wasser umgelöst. Man erhält so 2,8 g 1-Hydroxy-5-fluoruracil (**18**) vom Zersp. 240°. Die Verbindung zeigt rotviolette FeCl<sub>3</sub>-Reaktion.

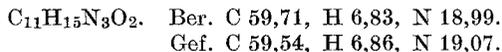
UV:  $\lambda_{\max}$  285 m $\mu$ ,  $\epsilon$  3800,  $R_f$  0,71 (Dünnschicht Silicagel, Camag, Lösungsmittel H<sub>2</sub>O).

*Versuch 20*

0,5 g 2,4-Dimethoxy-5-fluorpyrimidin<sup>9</sup> werden in 10 ml Eisessig gelöst, mit 0,75 g m-Chlorperbenzoesäure (85proz.) versetzt und 9 Stdn. auf 60—70° erwärmt. Nach dem Erkalten wird mit 25 ml Wasser verdünnt, 2mal ausgeäthert und die wäbr. Phase im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird mit 10 ml HCl (1 : 1) 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird mit wenig Wasser angerieben, wobei 30 mg 1-Hydroxy-5-fluoruracil (**18**) kristallisieren; Zersp.: 240° (Mischprobe, IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm zeigten Identität mit **18** aus Vers. 19).

*Versuch 21*

6,6 g Benzyl-oxyharnstoff und 6 g Dimethylformamid-dimethylacetal werden in 60 ml Benzol 30 Min. Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 50 ml 10proz. HCl in 2 Portionen extrahiert und die saure Lösung mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> neutralisiert. Man erhält so 7,0 g N-(Benzyl-oxy-carbamoyl)-N'-dimethyl-formamidin (**19**). Die Verbindung ist außer in Mineralsäuren auch in verd. NaOH löslich und daraus mit CO<sub>2</sub> fällbar. Aus 20proz. Alkohol Schmp.: 156—158°.

*Versuch 22*

2,2 g **19** werden in 30 ml absol. CHCl<sub>3</sub> gelöst und mit 1,2 g Fluoracetylchlorid in 5 ml absol. CHCl<sub>3</sub> bei 0° versetzt. Nach 5 Stdn. bei 20° wird das

Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der Rückstand mit 30 ml H<sub>2</sub>O und 15 ml Äther digeriert. Man erhält so 2,2 g Fluoracetylderivat **20**, das, aus 50proz. Alkohol umgelöst, bei 122—124° schmilzt.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 55,51, H 5,73, N 14,94.

Gef. C 55,70, H 5,98, N 15,08.

Versuche, **20** thermisch oder durch Kondensationsmittel, wie Mesitylmagnesiumbromid oder Na-Alkoholat, ringzuschließen, waren vergeblich. Bei der Behandlung mit Na-Äthylat resultierte quantitativ **19** (Abspaltung des Fluoracetylrestes).

#### Versuch 23

0,65 g 5-Fluorecytosin<sup>11</sup> werden in 15 ml Eisessig suspendiert, mit 1,05 g m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 3 Stdn. auf 65° erwärmt, wobei alles in Lösung geht. Nach Abziehen des Eisessigs im Vak. wird der Rückstand mit 15 ml n-HCl versetzt und 3mal ausgeäthert. Die wäßrig-salzsaurer Phase wird bei 40° im Vak. zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig H<sub>2</sub>O gelöst und mit Ammoniak pH 5 eingestellt, wobei 250 mg Kristalle abgeschieden werden; Zersp.: 240°, Reste bis 300° (FeCl<sub>3</sub>-Reaktion kräftig orangerot). Nach dem Dünnschichtchromatogramm (Lösungsmittel H<sub>2</sub>O, Silicagel, Camag) handelt es sich um ein Gemisch aus 5-Fluorecytosin (*R<sub>f</sub>* 0,68) und 5-Fluor-3-hydroxycytosin (**21**) *R<sub>f</sub>* 0,43 (vgl. Vers. 25).

#### Versuch 24

4 g 2-Chlor-4-amino-5-fluorpyrimidin<sup>11</sup> werden in 80 ml Eisessig mit 10,5 g m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 3 Stdn. auf 65° erwärmt. Nach dem Abziehen des Eisessigs bei 40° wird der Ansatz mit 200 ml H<sub>2</sub>O und 100 ml Äther geschüttelt und die Ätherphase noch 3mal mit je 40 ml H<sub>2</sub>O nachextrahiert. Die vereinigten H<sub>2</sub>O-Phasen werden mit 30 ml Äther rückgeschüttelt und sodann im Vak. bei 20° zur Trockne eingengt (Rotavapor). Der Rückstand der wäßr. Phasen wird aus 50 ml absol. Alkohol umgelöst. Man erhält so 0,9 g 2-Chlor-4-amino-5-fluorpyrimidin-N<sub>3</sub>-oxid (**22**), Zersp.: 200°. Nochmals aus Alkohol Zersp.: 208—210°.

C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>ClFN<sub>3</sub>O. Ber. C 29,37, H 1,85, Cl 21,68.

Gef. C 29,78, H 1,99, Cl 21,16.

Die salzsaurer Hydrolyse von **22** ergibt reines **21** (vgl. Vers. 25).

#### Versuch 25

Bei Wiederholung von Vers. 24 wird der bei 20° hergestellte Rotavaporrest mit 40 ml 2n-HCl 50 Min. am H<sub>2</sub>O-Bad erhitzt, abgedampft, in 10 ml H<sub>2</sub>O gelöst und mit NH<sub>3</sub> pH 5 eingestellt. Die erhaltene Kristallisation wird mit wenig H<sub>2</sub>O und viel Äther gewaschen. Man erhält so 0,65 g 3-Hydroxy-5-fluorecytosin (**21**), Zersp.: 255°, aus wenig Wasser 255—260°. Die Verbindung ist (Dünnschichtchromatogramm!) frei von 5-Fluorecytosin und enthält nach der Titration 0,87 Mol H<sub>2</sub>O.

C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 0,87 H<sub>2</sub>O. Ber. C 29,90, H 3,60, N 26,17, H<sub>2</sub>O 9,75.

Gef. C 30,29, H 3,57, N 25,92, H<sub>2</sub>O 10,19.

UV: λ<sub>max</sub> (in H<sub>2</sub>O) 275 mμ, ε 6200; 295 mμ Schulter  
 bei pH 11 268 mμ (4000); 300 mμ (5600)  
 bei pH 1,5 282 mμ (6900)

$R_f$  0,43 ( $H_2O$ /Kieselgel Camag),  $FeCl_3$ -Reaktion orangerot. Weder die Behandlung von **21** mit konz.  $HCl$  bei  $100^\circ$  (6 Stdn.) noch die Einwirkung von Amylnitrit in Eisessig oder in 5proz.  $NaOH$  bei  $95^\circ$  führte zur Desaminierung und damit zu dem zu **18** isomeren 3-Hydroxyuracil. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigte unverändertes Ausgangsmaterial. Die Reduktion von **21** mit  $Zn/HCl$  ergab als Hauptprodukt 5-Fluorecytosin (Dünnschichtchromatogramm).

#### Versuch 26

200 mg 3-Hydroxy-5-fluorcytosin (**21**) werden in 5 ml Eisessig gelöst, mit 4 ml  $Ac_2O$  versetzt und 48 Stdn. bei  $20^\circ$  belassen. Durch Filtration erhält man 50 mg 4-Acetoxyamino-5-fluor-2-oxodihydropyrimidin (**23**), Zersp. ab  $260^\circ$ , Dunkelfärbung unter Erhaltung der Kristallform bis über  $320^\circ$ , aus 80proz. Alkohol unverändert ( $FeCl_3$ -Reaktion negativ; IR:  $1720\text{ cm}^{-1}$ ). UV:  $\lambda_{max}$  233 m $\mu$ , 271 m $\mu$  (4250).

$C_6H_6FN_3O_3$ . Ber. C 38,51, H 3,23, N 22,46.

Gef. C 38,71, H 3,43, N 22,34.

10 mg **23** werden mit 0,5 ml konz.  $HCl$  1 Stde. am Wasserbad hydrolysiert, der Eindampfrest in 1 ml Wasser aufgenommen und mit  $NH_3$  pH 7 eingestellt. Die isolierten Kristalle (Zersp.:  $250\text{--}260^\circ$ ) zeigen blaue  $FeCl_3$ -Reaktion und erweisen sich nach IR-Spektrum und Mischprobe als identisch mit 4-Hydroxylamino-5-fluor-2-oxodihydropyrimidin (**24**) aus Vers. 27. Aus  $H_2O$  Zersp.:  $260^\circ$ .

$C_4H_4FN_3O_2$ . Ber. C 33,11, H 2,78, N 28,96.

Gef. C 33,14, H 2,85, N 28,62.

Die Verbindung enthält 4,78%  $H_2O$  (*K. Fischer*-Titration). Die gefundenen Werte sind auf die  $H_2O$ -freie Verbindung umgerechnet.

#### Versuch 27

1,55 g 2,4-Dichlor-5-fluorpyrimidin<sup>11</sup> werden in 15 ml Alkohol gelöst, mit einer Lösung von 3,0 g  $NH_2OH \cdot HCl$  und 1,6 g  $NaOH$  in 35 ml 50proz. Alkohol bei  $10^\circ$  versetzt und bei  $20^\circ$  17 Stdn. belassen. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vak. wird mit 10 ml  $H_2O$  versetzt, wobei 0,8 g 4-Hydroxylamino-5-fluor-2-chlorpyrimidin, Zersp.  $165^\circ$ , kristallisieren.

1,5 g dieser Verbindung werden mit 10 ml konz.  $HCl$  1 Stde. am Wasserbad erhitzt, wobei nach vorübergehender Lösung Kristallisation eintritt. Nach dem Abkühlen auf  $0^\circ$  wird filtriert, die isolierten Kristalle in 60 ml  $H_2O$  gelöst und mit  $NH_3$  pH 7 eingestellt. Man erhält so 0,7 g 4-Hydroxylamino-5-fluor-2-oxodihydropyrimidin (**24**) ( $FeCl_3$ -Reaktion blau), welches nach dem deckungsgleichen IR-Spektrum und der Mischprobe identisch mit **24** aus Vers. 26 ist.

#### Versuch 28

300 mg **24** (aus Vers. 27) werden in 20 ml heißem Eisessig gelöst und mit 1,5 ml  $Ac_2O$  versetzt. Beim Abkühlen tritt Kristallisation ein. Nach Stehen über Nacht bei  $20^\circ$  wird filtriert, wobei man 0,33 g 4-Acetoxyamino-5-fluor-2-oxodihydropyrimidin (**23**, Zersp.: über  $320^\circ$ , Dunkelfärbung ab  $260^\circ$ ) erhält. Das IR-Spektrum der auf diesem Weg erhaltenen Verbindung ist deckungsgleich mit dem von **23** aus Vers. 26.