

# Chemie polyfunktioneller Moleküle, 126 Mitt.

## [1]. Synthese, Struktur und Tautomerie von 5-Fluor-N(1), N(3)-bis(diphenylphosphanyl)-uracil<sup>#</sup>

J. Ellermann<sup>\*,1</sup>, J. Schamberger<sup>2</sup>, F. A. Knoch<sup>1</sup>, M. Moll<sup>1</sup>, und W. Bauer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Anorganische Chemie, Universität Erlangen-Nürnberg, D-91058 Erlangen, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Organische Chemie, Universität Erlangen-Nürnberg, D-91054 Erlangen, Deutschland

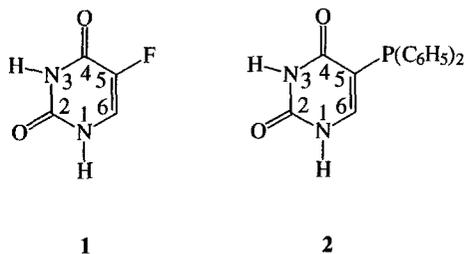
### Chemistry of Polyfunctional Molecules CXXVI [1]. Synthesis, Structure, and Tautomerism of 5-Fluoro-N(1),N(3)-bis(diphenylphosphanyl)uracil

**Summary.** 5-Fluoro-uracil (**1**) reacts with chloro-diphenylphosphane to 5-fluoro-N(1), N(3)-bis(diphenylphosphanyl)uracil (**3**) which was characterized by X-ray crystallography, IR, and mass spectra. <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, and <sup>1</sup>H NMR spectra indicate that **3** rearranges in *THF* solution to some extent to the tautomeric 5-fluoro-O(2), O(4)-bis(diphenylphosphanyl)uracil (**4**). If the solvent contains traces of water, Ph<sub>2</sub>P(O)-PPh<sub>2</sub> (**6**) and uracil derivatives are formed by hydrolysis.

**Keywords.** Diphenylphosphanyl substituted 5-fluoro-uracils; X-ray structure determination; Tautomerism; NMR; Vibrational and mass spectra.

### Einleitung

Seit für 5-Fluoruracil (**1**) antitumorale Aktivität festgestellt wurde [2], sind C(5)-substituierte Uracile als potentielle Chemotherapeutika von Interesse [3–8]. Wir beschrieben vor einiger Zeit Synthese [9], Kristallstrukturanalyse [10] und Komplexchemie [11, 12] von 5-Diphenylphosphanyl-uracil (**2**), das aufgrund pharmakologischer Untersuchungen [9] jedoch keine Antitumorwirkung besitzt.



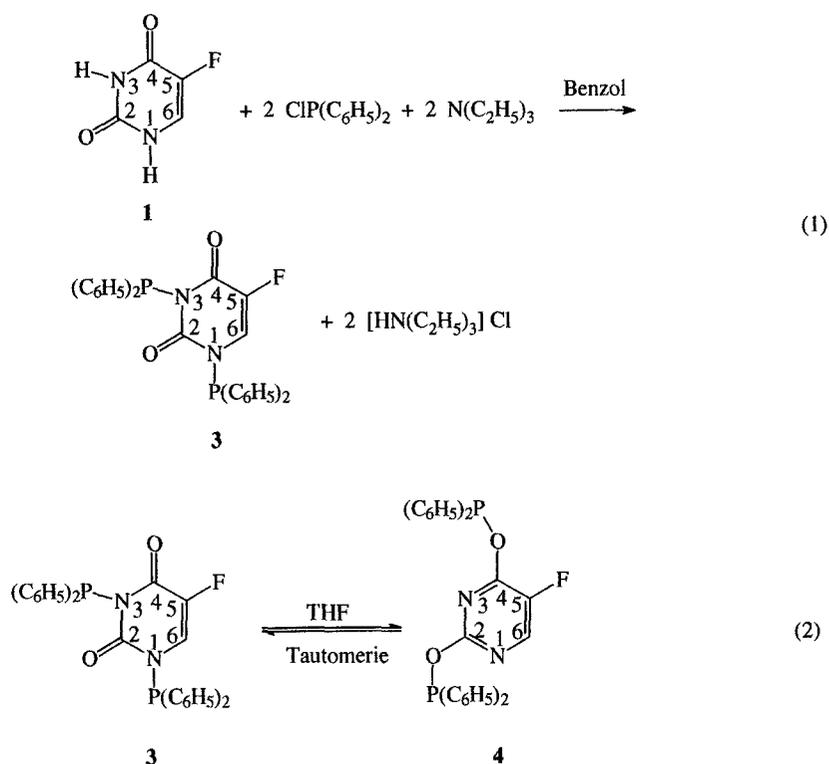
<sup>#</sup> Herrn Professor Dr. Walter Siebert zum 60. Geburtstag gewidmet.

Es war daher Ziel der vorliegenden Arbeit, die Position des Fluors in **1** zu erhalten und die N-gebundenen H-Atome in **1** durch Diphenylphosphanylgruppen zu ersetzen.

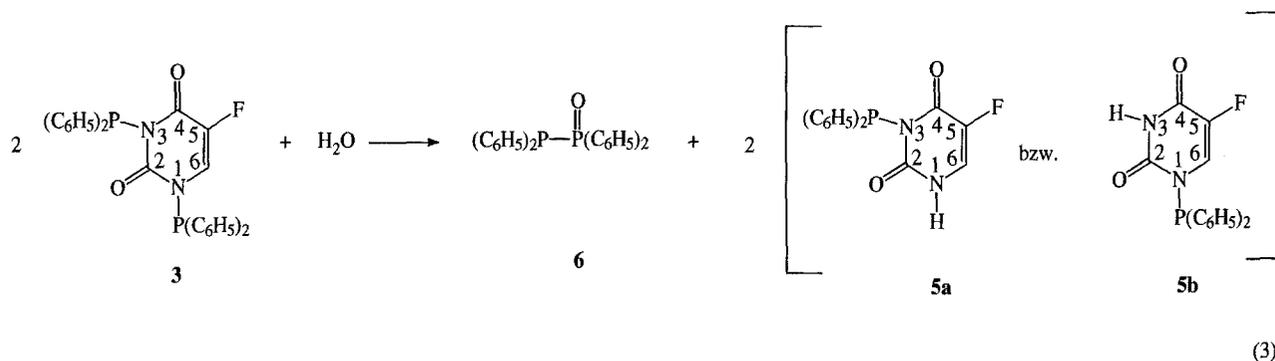
## Ergebnisse und Diskussion

### Präparative Ergebnisse und Reaktionen

Setzt man **1** mit Chlor-diphenylphosphan und Triethylamin als Hilfsbase im Molverhältnis von 1:2:2 in siedendem Benzol um, so erhält man nach G1.1 5-Fluor-N(1), N(3)-bis(diphenylphosphanyl)uracil (**3**). Nach dem Abfiltrieren des Triethylammoniumsalzes kristallisiert **3** aus dem Filtrat auf Zugabe von Pentan in farblosen, für eine Kristallstrukturanalyse geeigneten Plättchen aus.



Aus den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -,  $^{19}\text{F}$ -,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des in *THF*- $d_8$  gelösten **3** folgt, daß sich dieses zu mehr als 50% in das tautomere 5-Fluor-O(2),O(4)-bis(diphenylphosphanyl)uracil (**4**) umlagert (G1. 2). Dieser Befund wird auch durch semiempirische Rechnungen, die zeigen, daß die Bildung von **4** thermodynamisch etwas begünstigter ist, gestützt [13]. In Benzol oder  $\text{CHCl}_3$  findet die Umlagerung von **3** zu **4** etwa im gleichen Umfang statt. Durch geringe Mengen des im per-deutierten *THF* vorhandenen Wassers hydrolysiert **3** teilweise zu 5-Fluor-N(1)- oder 5-Fluor-N(3)-diphenylphosphanyl-uracil (**5a**, **b**) sowie Tetraphenyldiphosphanmonoxid (**6**, G1. 3). Bei längerem Stehen derartiger Lösungen oder nach Zugabe von Wasser werden **3** bzw. **5a**, **b** vollständig zu **1** und **6** hydrolysiert [9].



### Kristallstrukturanalyse von 3

Abb. 1 zeigt die Molekülstruktur von 3. Tabelle 1 enthält die kristallographischen Daten und Angaben zur Strukturlösung von 3. Ausgewählte Bindungslängen und -winkel sind in der Tabelle 2 wiedergegeben. Wie aus Abb. 1 ersichtlich, nehmen die  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ -Gruppen in 3 eine *gauche*-Konformation zueinander ein. Auf diese Weise wird vermutlich eine optimale Abstoßung zwischen den freien Elektronenpaaren an P(1), O(1) und P(2) erreicht. Die (P-N)-Bindungslängen liegen mit 178.5 und 178.9 pm oberhalb denen von (P-N)-Einfachbindungen (177 pm) [14] und sind deutlich länger als man sie für vergleichbare Phosphanamine (etwa 170 pm) [14–17] gefunden hat. Dies dürfte auch der Grund dafür sein, daß die (P-N)-Bindungen in 3 sehr reaktiv sind.

### Kernresonanzspektren

Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum des in  $\text{THF-d}_8$  ( $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$ ) gelösten 3 wurde  $^{31}\text{P}$ -gekoppelt und  $^{31}\text{P}$ -entkoppelt ( $^{19}\text{F}\{^{31}\text{P}\}$ ) registriert. Da beide Messungen identische Spektren lieferten, sind Fluor-Phosphor-Kopplungen auszuschließen. Sie werden dementsprechend auch im  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum nicht beobachtet. Aus diesem folgt, daß in der  $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$ -Lösung von 3 vier phosphorhaltige Verbindungen vorliegen (Abb. 2, Gl. 2 und 3).

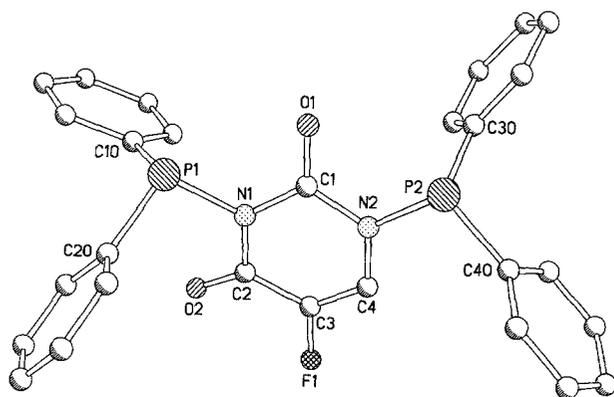


Abb. 1. Molekülstruktur von 3 im Kristall (ohne H-Atome)

**Tabelle 1.** Kristallographische Daten und Angaben zur Kristallstrukturbestimmung von **3**

Summenformel	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P <sub>2</sub>
M <sub>r</sub> (g/mol)	498.41
Farbe, Zustand	farblose Platten
Kristalldimensionen (mm <sup>3</sup> )	0.6 × 0.4 × 0.2
Kristallsystem	orthorhombisch
F(000)	1032
Raumgruppe	Pna2 <sub>1</sub>
a (pm)	1070.9(4)
b (pm)	2473.5(12)
c (pm)	936.1(6)
α = β = γ(°)	90
Zellvolumen (nm <sup>3</sup> )	2.480(2)
Formeleinheiten in der EZ	4
d <sub>ber</sub> (g·cm <sup>-3</sup> )	1.335
Meßtemperatur (K)	293(2)
Diffraktometer	Siemens P4
Strahlung	MoK <sub>α</sub>
Meßverfahren	ω-scan
Winkelbereich (°)	3 ≤ 2θ ≤ 54
Scan-Geschwindigkeit (°/min)	3.0–30.0
Gemessene Reflexe	5097
Unabhängige Reflexe	4744 (R <sub>int</sub> = 0.0000)
Beobachtete Reflexe	2513
σ-Kriterium	F > 4σ(F)
Strukturverfeinerung	Vollmatrix Least-Squares an F <sup>2</sup>
Daten/Restrains/Parameter	4744/0/315
Goodness of Fit an F <sup>2</sup>	0.751
Endgültige R-Werte (I > 2σ(I))	R <sub>1</sub> = 0.0438, wR <sub>2</sub> = 0.0988
R-Werte (sämtliche Daten)	R <sub>1</sub> = 0.0775, wR <sub>2</sub> = 0.1051
Absolutstrukturparameter	–0.26 (12)
Restelektronendichte:	
Δ σ max/min (e·nm <sup>-3</sup> )	169/–189

Die Signale bei  $\delta = 113.54$  und  $108.93$  ppm können zweifelsfrei den beiden Phosphoratomen von **4**, die jeweils unterschiedliche Umgebung haben, zugeordnet werden. Ihre Lagen sind charakteristisch für Verbindungen vom Typ Ph<sub>2</sub>P-O-R (R = organischer Rest) [18]. In Übereinstimmung mit zahlreichen Daten für Phosphoramine [16, 17, 19, 20] werden die Resonanzen bei  $\delta = 60.36$  und  $53.71$  ppm den Phosphoratomen von **3** zugeschrieben. Die Überhöhung des Signals bei  $53.71$  ist auf die kleinere Linienbreite gegenüber den anderen Signalen zurückzuführen. Die intensitätsschwächere Resonanz bei  $\delta = 55.59$  ppm wird aufgrund der Lage einem N-PPh<sub>2</sub>-haltigem Hydrolyseprodukt **5a** bzw. **5b** zugesprochen. Eine Unterscheidung ist nicht möglich. Aufgrund der später zu besprechenden <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren erscheint **5a** als das wahrscheinlichere Produkt. Zu dem ebenfalls entstandenen Hydrolyseprodukt **6** (G1. 3) gehören die Dubletts bei  $\delta = 33.60$  (O=PPh<sub>2</sub>-Gruppe) und  $\delta = -23.65$  ppm (PPh<sub>2</sub>-Gruppe). Chemische Verschiebungen und (<sup>31</sup>P-<sup>31</sup>P)-Kopplungskonstante (215 Hz) entsprechen Literatur-

**Tabelle 2.** Ausgewählte Bindungslängen (pm) und -winkel (°) für **3** (Standardabweichungen in Klammern)

a) Bindungslängen			
P(1)-N(1)	178.5(3)	P(1)-C(20)	181.2(4)
P(1)-C(10)	181.6(4)	P(2)-N(2)	178.9(3)
P(2)-C(30)	179.4(5)	P(2)-C(40)	183.3(4)
N(1)-C(1)	139.4(4)	N(1)-C(2)	141.0(4)
N(2)-C(4)	136.8(4)	N(2)-C(1)	138.6(4)
C(1)-O(1)	122.1(4)	C(2)-O(2)	121.1(4)
C(2)-C(3)	144.1(4)	C(3)-C(4)	132.9(5)
C(3)-F(1)	134.8(3)		
b) Bindungswinkel			
N(1)-P(1)-C(20)	101.6(2)	N(1)-P(1)-C(10)	101.6(2)
C(20)-P(1)-C(10)	104.7(2)	N(2)-P(2)-C(30)	100.9(2)
N(2)-P(2)-C(40)	99.5(2)	C(30)-P(2)-C(40)	102.6(2)
C(1)-N(1)-C(2)	123.1(3)	C(1)-N(1)-P(1)	114.3(2)
C(2)-N(1)-P(1)	122.4(2)	C(4)-N(2)-C(1)	121.1(3)
C(4)-N(2)-P(2)	125.1(2)	C(1)-N(2)-P(2)	113.4(2)
O(1)-C(1)-N(2)	120.6(3)	O(1)-C(1)-N(1)	121.7(3)
N(2)-C(1)-N(1)	117.7(3)	O(2)-C(2)-N(1)	122.5(3)
O(2)-C(2)-C(3)	124.6(3)	N(1)-C(2)-C(3)	112.9(3)
C(4)-C(3)-F(1)	120.2(3)	C(4)-C(3)-C(2)	124.1(3)
F(1)-C(3)-C(2)	115.6(3)	C(3)-C(4)-N(2)	120.0(3)

angaben [21]. Das Intensitätsverhältnis belegt, daß **5a** bzw. **5b** und **6** gemäß G1. 3 im Verhältnis von 2:1 entstehen.

Im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von **3** (Abb. 3) beobachtet man ein Dublett von Triplets bei  $\delta = -162.37$  ppm, das der Verbindung **4** zugeordnet wird. Das Triplett entsteht wahrscheinlich durch *through-space*-Kopplungen (2.4 Hz) zweier *ortho*-Wasserstoffe eines Phenylringes der C(4)-O-gebundenen  $\text{PPh}_2$ -Gruppe mit dem Fluoratom. Durch die Rotation des Phenylringes um die P-C-Bindung sind beide *o*-H chemisch äquivalent und bilden mit dem Fluoratom möglicherweise eine C-H ... F-Brücke. Solche Kopplungen werden in der Literatur erwähnt [22]. Das Dublett wird durch die vicinale Kopplung des C(6)-H mit dem Fluoratom ( $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 5.6$  Hz) gebildet.

Diese vicinale Kopplung findet sich in vergleichbarer Größenordnung auch in **1** (s. Experimentelles). Ein weiteres, in Abb. 3 nicht mehr erkennbar aufgelöstes Dublett bei  $\delta = -162.52$  ppm, wird aufgrund des Dublettcharakters der Ausgangsverbindung **3** zugeordnet ( $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 1.7$  Hz). Ein dublettisches Dublett bei  $\delta = -165.14$  ppm ( $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}-\text{C}(6)) = 6.6$  Hz und  $^4J(^{19}\text{F}^1\text{H}-\text{N}) = 1.4$  Hz) kann dementsprechend nur zu **5a** oder **5b** gehören.

Um eine Tautomerie nach G1. 2 zu beweisen, wurde das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum bei verschiedenen Temperaturen gemessen (Abb. 3 und 4). Das (P-O)-Tautomere **4** gewinnt mit sinkender Temperatur an Bedeutung, wie man an den Integrations-

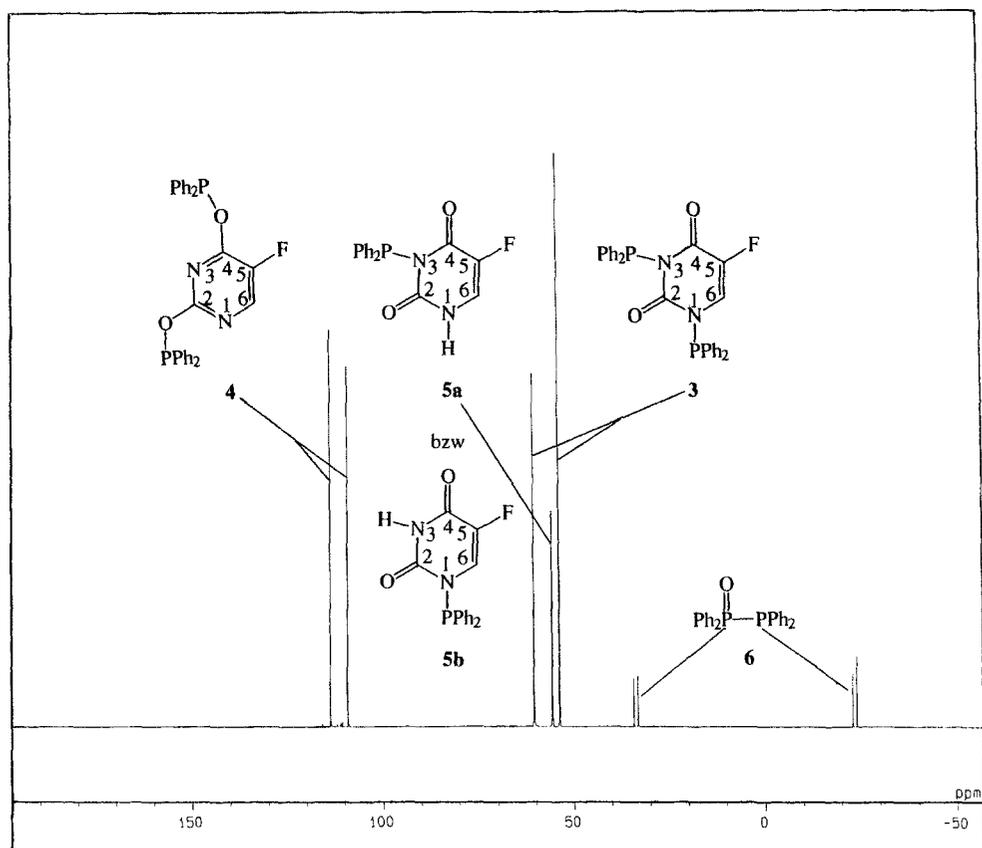


Abb. 2.  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von in  $\text{THF-d}_8$  gelöstem **3** mit dem Tautomeren **4** und den Hydrolyseprodukten **5a,b** und **6**

verhältnissen ablesen kann. Dies beweist, daß **3** und **4** in einem dynamischen Gleichgewicht vorliegen müssen. Das Verhältnis von **3** zu **4** verändert sich von 2:3 bei Raumtemperatur über 1:3 bei  $0^\circ\text{C}$  zu etwa 1:3.6 bei  $-70^\circ\text{C}$ . Bei  $-36^\circ\text{C}$  liegen die beiden Peaks zu dicht beieinander, um eine getrennte Integration zuzulassen. Die Integration bei  $-70^\circ\text{C}$  liefert keine korrekten Werte mehr, da die Signale hier zu stark überlappen. Die Kurven wurden ausgeschnitten und gewogen, um das Integrationsverhältnis zu bestimmen. Interessant ist die beachtliche Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung von **3**. Dessen Signal wandert von  $\delta = -162.5$  ppm bei  $26^\circ\text{C}$  nach  $\delta = -162.1$  ppm bei  $-70^\circ\text{C}$ . Bemerkenswert erscheint weiterhin, daß das semiempirisch berechnete Dipolmoment von **3** deutlich größer ist als das von **4** [13]. Dementsprechend ist zu erwarten, daß aus einer benzolischen Lösung beider Substanzen nach Überschichten mit Pentan zuerst **3** auskristallisiert, wie dies auch bei der Synthese von **3** geschieht.

Das  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum von **3** ist wegen der gleichzeitig vorhandenen Substanzen **4–6** nur schwer zu interpretieren. Die getroffenen Zuordnungen (s. Experimentelles) haben daher nur versuchsweisen Charakter. Als Zuordnungshilfen dienen die  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren von 5-Fluoruracil (s. Experimentelles), Uracil [23] und Pyrimidinbasen [7, 24] sowie ein DEPT-90-Experiment. So

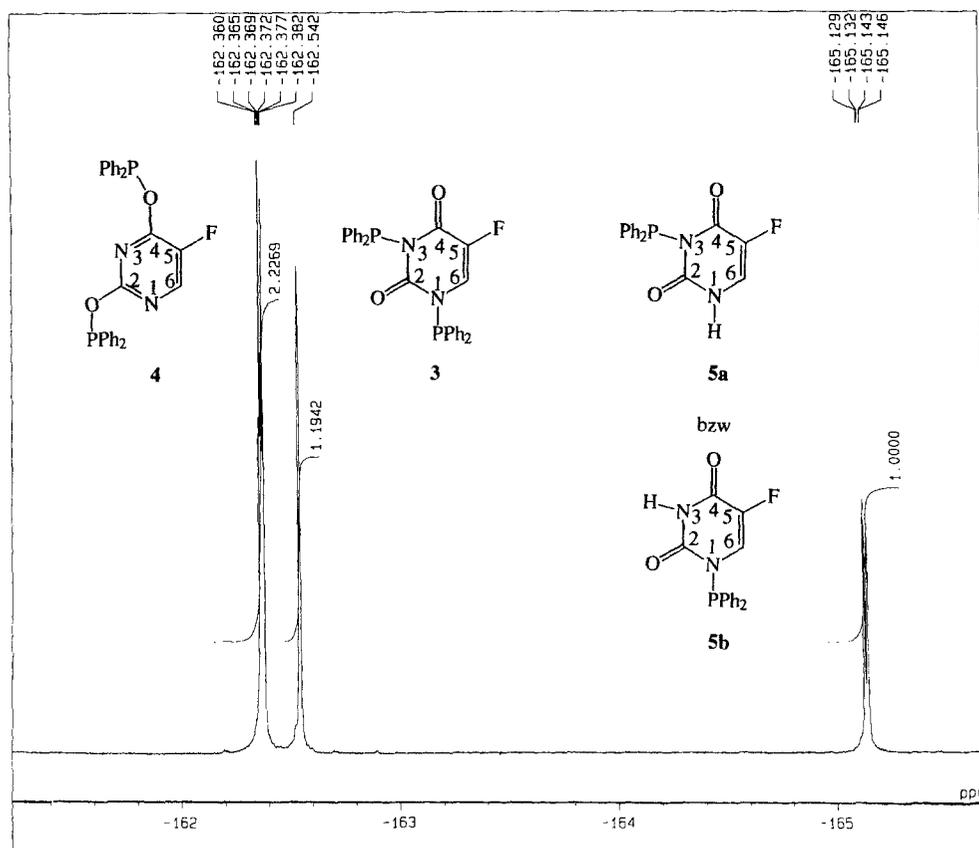


Abb. 3.  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum von in  $\text{THF-d}_8$  gelöstem **3** bei  $26^\circ\text{C}$

konnten die Resonanzen der Ketogruppen  $\text{C}(4)=\text{O}$  und  $\text{C}(2)=\text{O}$  sowie der  $(\text{C}-\text{O}-\text{P})$ - und  $(\text{C}-\text{F})$ -Funktionen von **3–6** leicht ausgesondert werden. Von Uracil, 5-Fluoruracil und den Pyrimidinbasen ist bekannt, daß die  $^{13}\text{C}$ -Signale von  $(\text{C}(4)=\text{O})$ -Gruppen zwischen 165 und 155 ppm auftreten und jene von  $(\text{C}(2)=\text{O})$ -Gruppen um  $150 \pm 3$  ppm beobachtet werden [25]. Zu höherem Feld (145–140 ppm) schließen die Signale von  $(\text{P}-\text{O}-\text{C})$ -Gruppen an [26]. Im Bereich von 150–140 ppm liegen auch die Resonanzen von  $\text{C}(5)-\text{F}$ . Sie sind jedoch aufgrund ihrer großen Kopplungskonstanten ( $> 200$  Hz) gut auszusondern. Lediglich die detaillierte Zuordnung zu **3–5a** ist schwierig. Sie stützt sich vorwiegend auf Aufspaltungsmuster, da Intensitäten bei  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wegen des *nuclear Overhauser*-Effekts starke Abweichungen zeigen [27]. Für **3** sind die Zuordnungen zu  $\text{C}(4)=\text{O}$  und  $\text{C}(2)=\text{O}$  in den genannten Bereichen relativ einfach zu treffen, da für sie wegen verschiedenen Heterokopplungen teilweise Multipletts aus AMNX-Systemen ( $\text{A} = ^{13}\text{C}$ ,  $\text{M} = \text{N} = ^{31}\text{P}$ ,  $\text{X} = ^{19}\text{F}$ ) zu erwarten sind (s. Experimentelles). Für **5a** sind im Ketobereich sowohl für  $\text{C}(4)$  als auch für  $\text{C}(2)$  jeweils Dubletts ( $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C})$  bzw.  $^2J(^{31}\text{P}^{13}\text{C})$ ) zu erwarten, während **5b** für  $\text{C}(4)$  das Multiplett eines  $\text{AXY}$ -Systems und für  $\text{C}(2)$  ein Dublett aufweisen müßte. Tatsächlich beobachtet man aber in den beiden Ketobereichen (s. Experimentelles) nur zwei Dubletts, so daß von den beiden Möglichkeiten **5a,b** aufgrund des  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrums die Verbindung **5b**

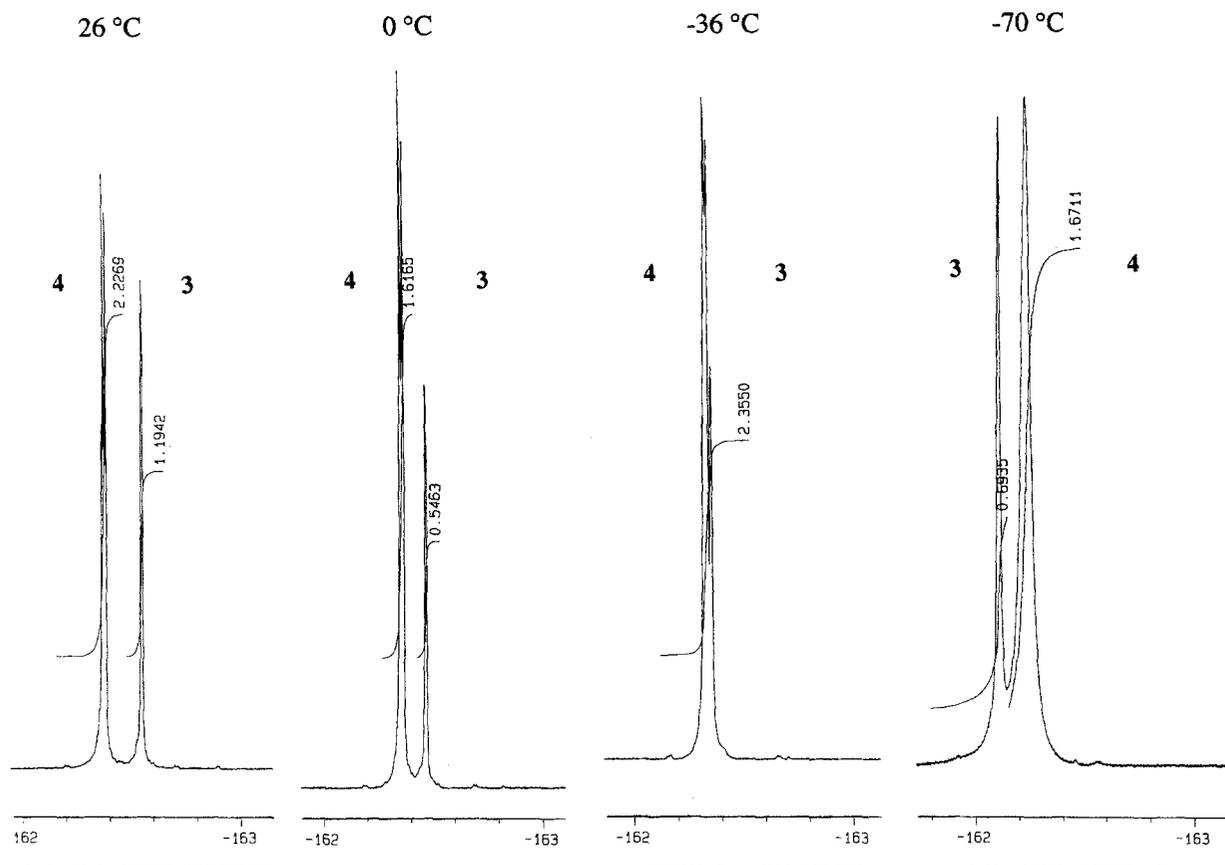


Abb. 4. Temperaturabhängigkeit des  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrums von in  $\text{THF-d}_8$  gelöstem **3**

auszuschließen wäre. Wegen ähnlicher Bindungsverhältnisse in **3** und **5a** werden die Dublettensignale mit den beiden  $^{19}\text{F}^{13}\text{C}(5)$ -Kopplungskonstanten von etwa 235 Hz den C(5)-Atomen von **3** und **5a** zugeordnet. Das Dublett mit der deutlich größeren Kopplungskonstante ( $^1J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}(5)) = 254.2$  Hz) gehört dementsprechend zu **4**.  $^{31}\text{P}^{13}\text{C}$ -Kopplungen werden im allgemeinen nicht gefunden oder gehen bei Mehrliniensystemen mit kleinen Werten in diese mit ein [28, 29]. Die DEPT-90-Messung liefert – deutlich von den CH-Multipletts der Phenylringe von **3–6** (134–128.5 ppm) abgesetzt – ein Dublett bei 145.98 ppm sowie zwei 4-Liniensysteme bei 136.27 und 127.64 ppm. Sie werden aufgrund der kopplungsbedingten Aufspaltungsmuster versuchsweise den C(6)-H-Gruppen von **4**, **5a** und **3** zugeordnet.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des in  $\text{THF-d}_8$  gelösten **3** (s. Experimentelles) kann das Signal bei  $\delta = 11.0$  ppm zweifelsfrei der NH-Gruppe von **5a** oder **5b** zugeordnet werden. Die Lage der Resonanz erlaubt keine Entscheidung zwischen beiden Verbindungen, denn sie liegt im Überlappungsbereich von N(3)-gebundenem Wasserstoff (10.30–11.30 ppm) und N(1)-gebundenem Wasserstoff (10.60–12.80 ppm) [11, 24, 30]. Das  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum deutet somit als einzige Identifikationsmethode auf **5a** hin. Ähnlich wie im  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum sind auch im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum, deutlich abgesetzt von den CH-Phenylresonanzen zwi-

schen 7.80 bis 7.15 ppm, drei C(6)-H-Signale bei 8.22 (Dublett), 7.85 (4-Liniensystem) und 6.99 (4-Liniensystem) ppm zu beobachten. Aufgrund ihrer Aufspaltungsmuster sind sie den C(6)-H-Gruppen von **4**, **5a** und **3** zuzuordnen. Die Intensitäten könnten unter Berücksichtigung der aus den  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren gewonnenen Anteilsverhältnisse besser mit einer Zuordnung in der Reihenfolge **5a**, **3** und **4** in Einklang gebracht werden.

### IR-Spektren

Im Festkörper-IR-Spektrum von **3** lassen sich die lagekonstanten Phenylschwingungsbanden der  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ -Gruppen [31] leicht zuordnen (s. Experimentelles). Ihre Bezeichnung erfolgt nach einer Nomenklatur von *D. H. Whiffen* [32] in einer modernen Schreibweise nach *E. Maslowsky Jr.* [33]. Basierend auf Arbeiten, welche Normalkoordinatenanalysen für Uracilderivate beschreiben [34, 35], und früheren eigenen Untersuchungen [9], konnten die Banden des 5-Fluoruracil-Systems zugeordnet werden. Die restlichen intensiven Banden bei 900 und 890  $\text{cm}^{-1}$  können den beiden (P-N)-Einfachbindungen [36] in **3** zugesprochen werden.

Um die Tautomerie  $\mathbf{3} \rightleftharpoons \mathbf{4}$ , die mit der Ausbildung des heteroaromatischen Pyrimidinsystems einhergeht, auch schwingungsspektroskopisch zu belegen, wurde das IR-Lösungsspektrum des tautomeren Gemisches von **3** und **4** in *THF* registriert. Wegen des am besten geeigneten Küvettenmaterials ( $\text{CaF}_2$ ) und den Absorptionsbanden des *THF* konnte nur der Bereich zwischen 2000–1050  $\text{cm}^{-1}$  vermessen werden. Er zeigt neben den in diesem Bereich auch in Lösung nahezu lagekonstant auftretenden Banden von **3** bevorzugt die neuen Ringschwingungen ( $\nu(\text{C} \cdots \text{C})$  und  $\nu(\text{C} \cdots \text{N})$ ) des 2,4-substituierten Pyrimidin-Systems (**4**) [37].

### Experimentelles

Alle Umsetzungen erfolgten unter Ausschluß von Luftsauerstoff und Feuchtigkeit in einer Stickstoffatmosphäre. Die Lösungsmittel waren, mit Ausnahme des  $\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$ , wasserfrei und  $\text{N}_2$ -gesättigt. Die Schmelzpunkte wurden in abgeschlossenen Kapillaren ermittelt und sind unkorrigiert. C-, H- und N-Analysen wurden mit dem Elementaranalysator Modell 1108 der Fa. Erba Science ausgeführt. Massenspektren: Varian MAT 212, Ionisation durch Felddesorption.

Kernresonanzspektren wurden in Röhrchen mit einem Durchmesser von 5 mm mit einem Jeol JNM-A-500 FT-NMR-Spektrometer registriert. Meßfrequenzen: 500 MHz ( $^1\text{H}$ ), 126.65 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), 202.35 MHz ( $^{31}\text{P}$ ), 470.40 MHz ( $^{19}\text{F}$ ). Die  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ - und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von 5-Fluoruracil und das  $^1\text{H}$ -Spektrum von **3** wurden mit einem Jeol JNM-GX-270 FT-NMR-Spektrometer aufgenommen. Meßfrequenzen: 269.60 MHz ( $^1\text{H}$ -NMR), 67.94 MHz ( $^{13}\text{C}$ -NMR). Die  $\delta$ -Werte (ppm) sind für  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  auf das Lösungsmittel bezogen und wurden auf *TMS* umgerechnet (positive  $\delta$ -Werte bei tiefem Feld). Die  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wurden auf Phosphorsäure (85%), die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren auf Hexafluorbenzol als jeweils externem Standard referenziert.

IR-Spektren: Perkin-Elmer 983-Spektrometer; verwendete Abkürzungen: sst = sehr stark, st = stark, m = mittel, s = schwach, ss = sehr schwach, Sch = Schulter, br = breit, sf = scharf; Ur = Uracil, Ph =  $\text{C}_6\text{H}_5$ , Pyrim = Pyrimidin. Schmelzpunkte: Elektrothermal IA 6304.

5-Fluoruracil (**1**) wurde von der Fa. Aldrich, Steinheim (BRD) bezogen und unter vermindertem Druck bei 120°C getrocknet. Chlor-diphenylphosphan (Fa. Fluka, Neu-Ulm, BRD) wurde vor der Verwendung unter vermindertem Druck destilliert. Triethylamin wurde über Molekularsieb (300 pm) getrocknet und unter Stickstoff destilliert. Da von 5-Fluoruracil (**1**) in der Literatur [30] nur unvollständige NMR-Daten zu finden waren, werden sie hier angegeben.

**1:**  $^1\text{H-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $21.9^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  (ppm) = 11.1 (s, br, 2H, NH, mit geringer Menge OH der Enolform), 7.85 (d, sf,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 7.6$  Hz, 1H, C(6)-H), 7.65 (nur in Spuren vorhanden, C(6)-H der Enolform von **1**, ABX-System, A = H-C(6), B = (H-N), X = F), 3.4 (s, br,  $\text{H}_2\text{O}$  aus  $\text{DMSO-d}_6$ );  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $23.2^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  (ppm) = 158.05 (d,  $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 25.9$  Hz, C(4)), 150.21 (s, C(2)), 139.94 (d,  $^1J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 227$  Hz, C(5)), 126.42 (d,  $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 32$  Hz, C(6));  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ,  $26.6^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-170.19$  (d,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 4.7$  Hz);  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $26.6^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  (ppm) =  $-170.19$  (d,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 4.6$  Hz).

#### Kristalldaten und Strukturbestimmung von **3**

Zur Durchführung der Röntgenstrukturanalyse geeignete Kristalle (farblose Platten) wurden aus der benzolischen Reaktionslösung nach Überschichten mit Pentan erhalten. Die Datensammlung wurde auf einem automatischen Vierkreisdiffraktometer (Siemens P4) durchgeführt. Die Elementarzelle wurde aus 18 Reflexen ermittelt. Die Stukturlösung erfolgte mit direkten Methoden (SHELXTL-PLUS) [39]. Die Nichtwasserstoffatome wurden anisotrop verfeinert (SHELXL 93). Die Lagen der Wasserstoffatome wurden der Differenz-Fouriersynthese entnommen und bei der Verfeinerung festgehalten. Wasserstoffatome wurden mit gemeinsamen isotropen Temperaturfaktoren berechnet\*.

#### 5-Fluor-N(1),N(3)-bis(diphenylphosphanyl)uracil (**3**)

1.0 g (8.0 mmol) 5-Fluoruracil (**1**) werden in 40 ml Benzol suspendiert und mit 2.25 ml (16.0 mmol) Triethylamin versetzt. Man läßt 15 min bei  $20^\circ\text{C}$  rühren und gibt dann 2.88 ml (16.0 mmol) Chlordiphenylphosphan ( $\text{Ph}_2\text{PCl}$ ) zu. Das Reaktionsgemisch wird 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung von unlöslichem  $(\text{HNEt}_3)\text{Cl}$  abfiltriert. Das Filtrat wird vorsichtig mit 80 ml Pentan überschichtet. Nach 2–3 d kristallisieren farblose plättchenförmige, manchmal auch nadelförmige, Kristalle von **3** aus. Sie werden dreimal mit je 5 ml Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Die Verbindung löst sich sehr gut in *THF*, Benzol und Toluol. In aliphatischen Kohlenwasserstoffen ist sie unlöslich.

Ausb.: 2.1 g (53%); Schmp.:  $128\text{--}129^\circ\text{C}$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{P}_2\text{O}_2\text{F}$  (498.43); ber.: C 67.46, H 4.25, N 5.62%; gef.: C 67.26, H 4.35, N 5.77%; MS (FD, *THF*):  $m/z = 499$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3350 s ( $\nu(\text{NH})$ , durch Spuren von Feuchtigkeit im KBr entstandenes **5a,b**), 3140 ss ( $2 \times \nu(\text{CC})\text{k}$ , Ph), 3100 s Sch ( $\nu(\text{CH})$ , Ur), 3070 m, 3058 s-m, 3015 ss, 3008 s, 2995 s ( $\nu(\text{CH})$ , Ph), 1715 m-st, 1670 sst, 1655 sst ( $\nu(\text{C}(2)=\text{O}) + \nu(\text{C}(4)=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$ , Ur) + 1585 m Sch ( $\nu(\text{CC})\text{k}$ , Ph) + 1570 s-m ( $\nu(\text{CC})\text{l}$ , Ph), 1518 s-m ( $\nu(\text{Ring})$ , Ur), 1480 m ( $\nu(\text{CC}(\text{m}, \text{Ph}))$ ), 1435 m-st, 1427 st ( $\nu(\text{CC})\text{n}$ , Ph), 1330 m-st ( $\nu(\text{CC})\text{o}$ , Ph), 1263 st Sch + 1260 sst ( $\delta(\text{CH})$ , Ur), 1200 st ( $\nu(\text{CF})$ ), 1185 m-st ( $\delta(\text{CH})\text{a}$ , Ph), 1162 s-m ( $\delta(\text{CH})\text{c}$ , Ph), 1150 m, 1130 s ( $\nu(\text{Ring})$ , Ur), 1100 m, 1090 m (P-Ph sens. q), 1070 s-m ( $\delta(\text{CH})\text{d}$ , Ph), 1050 m ( $\nu(\text{Ring})$ , Ur), 1030 s-m ( $\delta(\text{CH})\text{b}$ , Ph), 1000 s-m ( $\nu(\text{Ring})\text{p}$ , Ph), 970 s ( $\gamma(\text{CH})\text{j}$ , Ph), 950 s ( $\gamma(\text{CH})\text{h}$ , Ph), 925 s ( $\gamma(\text{CH})\text{i}$ , Ph), 900 m ( $\nu(\text{PN})$ ), 890 m-st ( $\nu(\text{PN})$ ), 860 s br ( $\gamma(\text{CH})\text{g}$ , Ph), 795 m ( $\nu$ ,  $\delta$  (Ring), Ur), 765 m-st, 750 st ( $\gamma(\text{CH})\text{f}$ , Ph), 713 (P-Ph sens. r), 692 st ( $\delta(\text{CC})\text{v}$ , Ph), 618 s, 600 s ( $\delta(\text{CCC})\text{s}$ , Ph), 560 s ( $\delta(\text{N-PPH}_2)$ ), 510 m-st, 500 m, 483 m (P-Ph sens. y), 470 m, 460 m ( $\gamma$  (Ring), Ur), 440 s-m, 422 s-m + 405 s Sch (P-Ph sens. t und  $\delta$  (Ring), Ur), 392 m, 375 m, 360 m ( $\delta(\text{N-PPH}_2)$ ); IR (*THF*,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 sst, 1678 st, 1664 m-st ( $\nu(\text{C}(2)=\text{O}) + \nu(\text{C}(4)=\text{O}) + \nu(\text{C}=\text{C})$  Ur, **3**), 1585 Sch ( $\nu(\text{CC})\text{k}$ , Ph) + 1580 m-st ( $\nu(\text{Ring})$  Pyrim, **4**), 1481 m ( $\nu(\text{CC})\text{m}$ , Ph), 1448 st ( $\nu(\text{Ring})$  Pyrim, **4**), 1436 st ( $\nu(\text{CC})\text{n}$ , Ph), 1415 m ( $\nu(\text{Ring})$  Pyrim, **4**), 1389 st ( $\nu(\text{Ring})$  Pyrim, **4**), 1366 s-m ( $\nu(\text{Ring})$  Pyrim, **4**), 1334 m ( $\delta(\text{CH})$  Ur und  $\nu(\text{CC})\text{o}$ , Ph), 1318 m ( $\nu(\text{Ring})$  Pyrim, **4**), 1261 st br ( $\delta(\text{CH})$  Ur, **3**),

\* Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-406009, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

1194 m-st ( $\nu(\text{CF})$ ) + 1185 m Sch ( $\delta(\text{CH})_{\text{a, Ph}}$ ), 1144 s-m ( $\nu(\text{Ring})$  Ur, **3**), 1094 m-st, 1090 m-st (P-Ph sens. q);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (*THF*-d<sub>8</sub>, 26.0°C):  $\delta$  (ppm) = 113.54 (s, P, **4**), 108.93 (s, P, **4**), 60.36 (s, P, **3**), 53.71 (s, P, **3**), 55.59 (s, P, **5a,b**), 33.60 (d,  $^1J(^{31}\text{P}^{31}\text{P}) = 215$  Hz, P, Ph<sub>2</sub>P=O, **6**), -23.65 (d,  $^1J(^{31}\text{P}^{31}\text{P}) = 215$  Hz, P, Ph<sub>2</sub>P, **6**);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 22.0°C):  $\delta$  (ppm) = 111.75 (s, P, **4**), 107.80 (s, P, **4**), 59.0 (s, P, **3**), 53.0 (s, P, **3**), 56.5 (s, P, **5a,b**), 33.20 (d,  $^1J(^{31}\text{P}^{31}\text{P}) = 218$  Hz, P, Ph<sub>2</sub>P=O, **6**), -24.5 (d,  $^1J(^{31}\text{P}^{31}\text{P}) = 218$  Hz, P, Ph<sub>2</sub>P, **6**) (Integrationsergebnis für die benzolische Lösung: 30% **3**, 60% **4**, 5% **5a,b**, 5% **6**);  $^{19}\text{F}\{^{31}\text{P}\}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 24.9°C):  $\delta$  (ppm) = -162.35 (dt, F von **4**,  $J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 2.4$  Hz (*through-space*-Kopplung, *o*-CH, Ph),  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 5.6$  Hz (C(6)-H)), -162.53 (d, F von **3**,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 2.0$  Hz, (C(6)-H)), -162.13 (dd,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 6.2$  Hz (d, C(6)-H),  $^4J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 2.3$  Hz (d, NH); **5a** oder **5b**);  $^{19}\text{F}$ -NMR (*THF*-d<sub>8</sub>, 26.1°C):  $\delta$  (ppm) = -162.37 (dt, F von **4**,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 5.6$  Hz (d, C(6)-H),  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 2.4$  Hz (t, *through-space*-Kopplung, *o*-CH, Ph)), -165.52 (d, F von **3**,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 1.4$  Hz, C(6)-H), -165.14 (dd, F von **5a** oder **5b**,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 6.6$  Hz (d, C(6)-H),  $^4J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 1.4$  Hz (d, NH));  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (*THF*-d<sub>8</sub>, 25.8°C):  $\delta$  (ppm) = 159.30 (6 Linien eines AMNX-Systems (A =  $^{13}\text{C}$ , M = N =  $^{31}\text{P}$ , X =  $^{19}\text{F}$ ), C(4)=O, **3**), 157.73 (d,  $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 26.8$  Hz, C(4)=O, **5a**), 153.42 (4 gleichintensive Linien eines AMNX-Systems, C(2)=O, **3**), 152.30 (d,  $^2J(^{31}\text{P}^{13}\text{C}) = 15.5$  Hz, C(2)=O, **5a**), 145.98 (d,  $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 20.6$  Hz, C(6)-H, **4**), 145.15 (d,  $^1J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 254.2$  Hz, C(5)-F, **4**), 142.36 (d,  $^1J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 234.7$  Hz, C(5)-F, **5a**), 141.92 (d,  $^1J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 236.7$  Hz, C(5)-F, **3**), 141.33 (d m,  $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 20.7$  Hz, C(4)-O-P, **4**), 140.13 (d,  $^2J(^{31}\text{P}^{13}\text{C}) = 21.7$  Hz, C(2)-O-P, **4**), 136.27 (dd,  $^2J(^{19}\text{F}^{13}\text{C}) = 20.2$  Hz,  $^2J(^{31}\text{P}^{13}\text{C}) = 6.7$  Hz, C(6)-H, **5a**), 136.07–135.14 (m, C-*i*, Ph, **3**, **4**, **5a**, **6**), 133.74–128.84 (m, C-*o*, C-*m*, C-*p*, Ph, **3**, **4**, **5a**, **6**), 127.64 (4 gleichintensive Linien eines AMNX-Systems, C(6)-H, **3**);  $^1\text{H}$ -NMR (*THF*-d<sub>8</sub>, 25.3°C):  $\delta$  (ppm) = 11.0 (s, 1H, NH, **5a** oder **5b**), 8.22 (d,  $^3J(^{19}\text{F}^1\text{H}) = 2.45$  Hz, 1H, C(6)-H, **4**), 7.85 (4 gleichintensive Linien eines AMNX-Systems (A =  $^1\text{H}$ , M = N =  $^{31}\text{P}$ , X =  $^{19}\text{F}$ ), 1H, **5a** oder **5b**), 7.80–7.15 (m, 70 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.99 (4 gleichintensive Linien eines AMNX-Systems (s. oben),  $\approx 2\text{H}$ , C(6)-H, **3**).

## Dank

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung der vorliegenden Arbeit. Herrn Prof. Dr. D. Sellmann sind wir für die großzügige Unterstützung bei der Kristallstrukturbestimmung sehr dankbar.

## Literatur

- [1] 125. Mitt.: Ellermann J, Schütz M, Heinemann FW, Moll M, Bauer W (1997) *Chem Ber/Recueil* **130**: 141
- [2] Heidelberger C, Chaudhuri NK, Danenberg PV, Mooren D, Griesbach L, Duschinsky R, Schmitzer RJ, Plevin E, Schreiner J (1957) *Nature* **179**: 663
- [3] Heidelberger C, Danenberg PV, Moran RG (1983) *Adv Enzymol* **54**: 57
- [4] Ardalan B, Glazer R (1981) *Cancer Treat Rev* **8**: 157
- [5] Robins RK (1986) *Chem Eng News* **64** (4): 28
- [6] Griengel H, Bodenteich M, Hayden W, Wanek E, Streicher W, Stütz P, Bachmeyer H, Ghazzouli J, Rosenwirth B (1985) *J Med Chem* **28**: 1679
- [7] Beres J, Bentrude WG, Balzarini J, DeClercq E, Ötvös L (1986) *J Med Chem* **29**: 494
- [8] Dagani R (1989) *Chem Eng News* **67** (35): 4
- [9] Ellermann J, Demuth AAM (1983) *Z Naturforsch* **38b**: 1165
- [10] Zimmermann H, Gomm M, Ellermann J, Köck E (1987) *Acta Crystallogr* **C43**: 1798
- [11] Ellermann J, Demuth AAM (1986) *J Organomet Chem* **309**: 307
- [12] Ellermann J, Köck E, Zimmermann H, Gomm M (1988) *J Organomet Chem* **345**: 167
- [13] Schamberger J (1995) Diplomarbeit Universität Erlangen-Nürnberg
- [14] Greenwood NN, Earnshaw A (1988) *Chemie der Elemente*, 1. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim Basel Cambridge New York, S 620

- [15] Nöth H, Fluck E (1984) *Z Naturforsch* **39b**: 744
- [16] Pohl D, Ellermann J, Knoch FA, Moll M, Bauer W (1994) *Chem Ber* **127**: 2167
- [17] Kremer T, Hampel F, Knoch FA, Bauer W, Schmidt A, Gabold P, Schütz M, Ellermann J, Schleyer PvR (1996) *Organometallics* **15**: 4776
- [18] Berger S, Braun S, Kalinowski H (1993) *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*, Bd. 3, <sup>31</sup>P-NMR-Spektroskopie. Thieme, Stuttgart, S 45
- [19] Verkade JG, Quin LD (1987) *Methods in Stereochemical Analysis*, vol 8, Phosphorus-31 NMR Spectroscopy in Stereochemical Analysis, Organic Compounds and Metal Complexes. Verlag Chemie, Weinheim, S 20 und 22
- [20] Ellermann J, Gabold P, Schelle C, Knoch FA, Moll M, Bauer W (1995) *Z Anorg Allg Chem* **621**: 1832
- [21] Fluck E, Binder H (1967) *Inorg Nucl Chem Letters* **3**: 307; Abraham KM, Van Wazer JR (1975) *J Organomet Chem* **85**: 41
- [22] Berger S, Braun S, Kalinowski H (1993) *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen*, Bd. 4, <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie. Thieme, Stuttgart, S 134
- [23] Kalinowski H, Berger S, Braun S (1984) <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. Thieme, Stuttgart New York, S 399
- [24] Abbott DW, Woods C (1983) *Inorg Chem* **22**: 2918
- [25] Hesse M, Meier M, Zeeh B (1984) *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*. Thieme Stuttgart New York, S 220
- [26] Loc. cit. [23] S 286
- [27] Ernst L (1980) <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie. UTB 1061, Steinkopff, Darmstadt, S 86
- [28] Loc cit [18] S 145
- [29] Loc cit [25] S 216
- [30] Jiazhu W, Jingshuo H, Liyiao H, Dashuang S, Shengzhi H (1988) *Inorg Chim Acta* **152**: 67
- [31] Ellermann J, Lietz M (1980) *Z Naturforsch* **35b**: 64
- [32] Whiffen DH (1956) *J Chem Soc*: 1350
- [33] Maslowsky Jr E (1977) *Vibrational Spectra of Organometallic Compounds*. Wiley, New York London Sydney Toronto, S 399
- [34] Susi H, Ard JS (1971) *Spectrochim Acta* **27A**: 1549
- [35] Susi H, Ard JS (1974) *Spectrochim Acta* **30A**: 1843
- [36] Weidlein J, Müller U, Dehnicke K (1981) *Schwingungsfrequenzen I, Hauptgruppenelemente*. Thieme, Stuttgart New York, S 176
- [37] Ito M, Shimada R, Kuraishi T, Mizushima W (1956) *J Chem Phys* **25**: 597
- [38] Loc cit [22] S 118
- [39] SHELXTL-PLUS for Siemens Crystallographic Research Systems, Release 4.11/V, Copyright 1990 by Siemens Analytical X-Ray Instruments Inc, Madison, Wisconsin.

*Received November 26, 1996. Accepted December 3, 1996*