

Notizen

Fluorierungen von Uracil und 3-O-Acetyldigitoxigenin

Alois Haas* und Detlef Kortmann †

Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum,
Postfach 102148, D-4630 Bochum 1

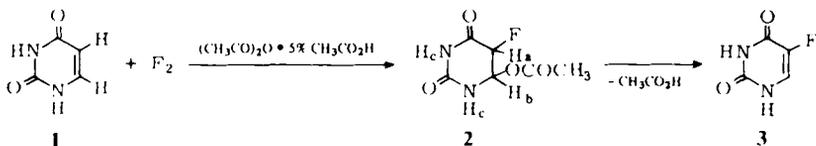
Eingegangen am 29. August 1980

Fluorinations of Uracil and 3-O-Acetyldigitoxigenin

Fluorination of uracil (1) in acetic anhydride/5% glacial acetic acid gives 6-acetoxy-5-fluoro-5,6-dihydrouracil (2). Using OF_2 instead of F_2 leads analogously to 5,5-difluorobarbituric acid. A selective OH/F exchange is achieved on 3-O-acetyldigitoxigenin (4) with SF_4 in the presence of dry KF at 20°C producing 3-O-acetyl-14-deoxy-14-fluorodigitoxigenin (5).

Direktfluorierungen von Uracil (1) durch F_2 , verdünnt mit N_2 , führen in guten Ausbeuten zu 5-Fluoruracil¹⁾. Die Umsetzungen werden in HF in Gegenwart von aliphatischen Carbonsäuren²⁾ (RCO_2H ; R = H, CH_3 , C_2H_5 , CHF_2CF_2) in 50–85proz. wäßrigem HF³⁾, in CF_3CO_2H ⁴⁾, CH_3CO_2H ^{5,6)} oder in H_2O ⁷⁾ durchgeführt. Als Fluorierungsmittel ist auch $C_3H_5N \cdot F_2$ in CH_3CN ⁸⁾ und die Elektrofluorierung⁹⁾ eingesetzt worden. Auch die Fluorierung von Cytosin mit F_2 liefert nach anschließender Hydrolyse des Primärproduktes mit NaOH bei 80°C (4h) 65% Fluoruracil¹⁰⁾. Es wurde nachgewiesen, daß bei der Fluorierung in 50–85proz. HF 5-Fluor-6-hydroxy-^{3,7)} bzw. in Eisessig 6-Acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracil (2)^{5,11)} intermediär entstehen, die beim Erhitzen auf 90–95°C H_2O bzw. CH_3CO_2H abspalten und in 5-Fluoruracil (3) übergehen.

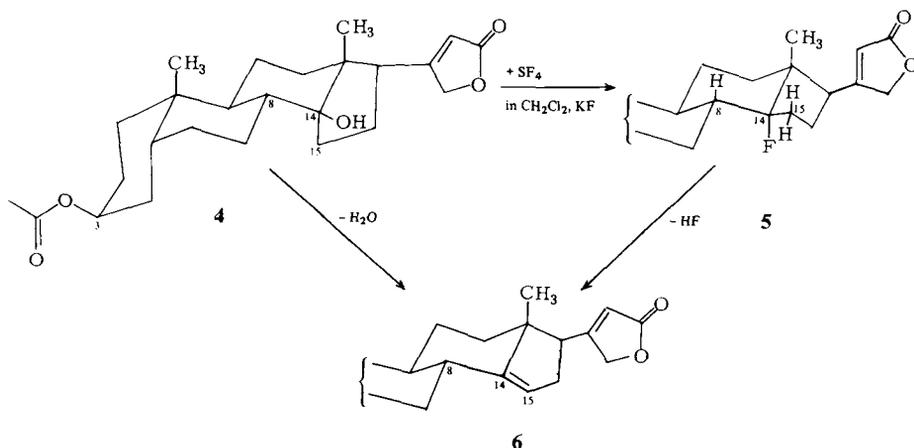
Führt man die Fluorierung von Uracil (1) in Acetanhydrid, dem man 5% CH_3CO_2H hinzufügt, bei 20°C (1 bis 2d) durch, so fällt 6-Acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracil (2) als unlöslicher, farbloser Feststoff analysenrein aus. 2 ist in neutralen, sauren und alkalischen Medien instabil und erleidet bei 25°C unterschiedlich schnell Eliminierung zu 5-Fluoruracil (3), das auch beim Erhitzen von 2 auf 100°C (24 h) entsteht.



In gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, wie DMF, CH_3CN oder Aceton, ist 2 ebenfalls instabil. Die analog durchgeführte Fluorierung von Uracil in Acetanhydrid mit OF_2 (verdünnt mit N_2) liefert 5,5-Difluorbarbitursäure, die auch aus Barbitursäure und CF_3OF hergestellt worden ist¹²⁾.

† Wir trauern um den hochbegabten Chemiker und Mediziner, der am 23. Oktober 1979 mit einem Sportflugzeug in Evian/Frankreich tödlich verunglückte.

Während der OH → F-Austausch in Alkoholen und niedermolekularen Hydroxyverbindungen fast problemlos ist, sind entsprechende Austauschreaktionen an hochmolekularen Hydroxyverbindungen mit zusätzlichen funktionellen Gruppen problematisch. In Anwesenheit von gut getrocknetem KF reagiert 3-O-Acetyldigitoxigenin (4)*) in CH₂Cl₂ bei 20 °C mit SF₄ zu 3-O-Acetyl-14-desoxy-14-fluordigitoxigenin (5). Gleichzeitig bildet sich unter H₂O- bzw. HF-Abspaltung 3-O-Acetyl-14,15-didehydridigitoxigenin (6), das kein HF zu 5 addiert.



Das ¹⁹F-NMR-Spektrum von 5 in CH₂Cl₂ ergab ein Triplet von Dubletts, wobei das Signal des F-Atoms durch Kopplung mit zwei benachbarten axialen H-Atomen als Triplet erscheint, das durch ein äquatoriales, benachbartes H-Atom in Dubletts aufgespalten wird. Aus der Größe der Kopplungskonstanten [$J(\text{F-H}_{\text{ax}}) > J(\text{F-H}_{\text{äq}})$] kann eindeutig geschlossen werden, daß das F-Atom eine axiale Position einnimmt.

Experimenteller Teil

IR-Spektren (Feststoffe als KBr-Preßlinge): Gitterspektrophotometer Perkin-Elmer 125. – NMR-Spektren: Bruker HX 60/5-Spektrometer. ¹⁹F: innerer Standard C₆F₆ (Werte auf CFCl₃ umgerechnet); ¹H: innerer Standard Si(CH₃)₄. – Massenspektren: Varian MAT-Massenspektrometer, Modell CH7, 70 eV, 100 μA. Bei allen Bruchstücken mit isotopen Nucleiden oder deren Kombination beschreibt der Wert *m/e* jeweils die Isotopenspitze.

6-Acetoxy-5-fluor-5,6-dihydrouracil (2): In einem Zweihalskolben mit Gaseinleitungsrohr und einem mit Aktivkohle/Al₂O₃ gefüllten Turm – zur Vernichtung von überschüssigem F₂ –, werden 11.2 g (100 mmol) Uracil (1) in 120 ml Acetanhydrid, das 5% (9.4 g) Eisessig enthält, suspendiert. Unter Rühren wird innerhalb von 1–2 d bei 20 °C mit N₂ verdünntes F₂ (Verhältnis 8:1 bis 10:1; Gesamtmenge F₂ ca. 4l) eingeleitet. Das entstandene, unlösliche 2 wird abfiltriert und i. Vak. getrocknet. Ausb. 13.2 g (70%). Schmp.: Sintern ab 160 °C, Verfärbung ab 200 °C und weitere Zersetzung unter Bildung von 5-Fluoruracil (3), das dann bei 282–283 °C schmilzt (Lit.⁶⁾ 283 °C). – IR (0.30 mg auf 402.4 mg KBr): ν(NH) 3250 (m, br), 3200 (sh), 3110 (m, br); ν(C–H) 3000 (w), 2939 (w); 2320 (w, br); ν(C=O) 1745 (s), 1710 (s, br); δ(CH) 1478 (sh), 1462 (m), 1453 (sh); 1428

*) Herrn Dr. F. Kaiser, Firma Boehringer-Mannheim GmbH, danken wir für die Bereitstellung des 3-O-Acetyldigitoxigenins und die Auftrennung des fluorierten Rohproduktes.

(w, br), 1415 (w); $\nu(\text{C}-\text{N})$ 1380 (m), 1360 (m); 1326 (w), 1283 (m, w); $\nu(\text{C}-\text{F})$ 1240 (s), 1225 (s); 1150 (m, w), 1129 (m, s), 1070 (m, s), 1047 (w), 1022 (m, s), 961 (m), 938 (m, s), 833 (m), 798 (m, s), 742 (w, br), 717 (m), 580 (w), 509 (w), 480 (m), 437 (m), 408 (m), 397 (w). - UV (12.525 mg pro 100 ml 0.1 N HCl): $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ nm}$ ($\epsilon = 44.7$). - ^{19}F -NMR: $\delta = 205$ (d, br), $J(\text{F}-\text{H}_a) = 45 \text{ Hz}$. - ^1H -NMR: $\text{H}_a \delta = 6.14$, H_b 6.03, H_c 8.05, CH_3 2.73; $J(\text{H}_a-\text{H}_b) = 4 \text{ Hz}$, $J(\text{H}_b-\text{F}) = 2 \text{ Hz}$. - MS: $m/e = 147$ ($\text{M}^+ - \text{HNCO}$), 130 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 87 ($\text{H}_2\text{C}_3\text{NOF}^+$), 60 ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}^+$), 43 (HNCO^+).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_4$ (190.1) Ber. C 37.90 H 3.71 F 9.99 N 14.73

Gef. C 37.67 H 3.38 F 9.82 N 15.08

Fluorierung von Uracil (1) mit OF_2 : 2.24 g (20 mmol) **1** werden in Acetanhydrid + 5% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ mit OF_2 (N_2 -verdünnt) wie vorstehend angegeben fluoriert. Die klare gelblich gefärbte Lösung enthält lt. ^{19}F -NMR 5,5-Difluorbarbitursäure als Hauptprodukt [$\delta(\text{CF}_2) = 113.9$; Lit.¹²⁾ = 113.0] und 5-Fluoruracil [$\delta(\text{CF}) = 169.7$; identisch mit dem Spektrum einer authentischen Probe] als Nebenprodukt. Nach dem Eindampfen bei 40° C i. Vak. bleibt ein rötlich gefärbter Feststoff zurück, der nach Umkristallisieren aus Methanol 0.45 g (20%) farblose 5,5-Difluorbarbitursäure ergibt. Schmp. 208 - 210° C (Zers.) [Lit.¹²⁾: 210 - 213° C (Zers.)].

3-O-Acetyl-14-desoxy-14-fluordigitoxigenin (5): In einem 200-ml-Edelstahlautoklav (gut getrocknet) werden unter Argon 2.0 g (4.8 mmol) 3-O-Acetyldigitoxigenin (**4**) und 4 g wasserfreies, noch heißes KF eingebracht. Anschließend werden etwa 25 ml CH_2Cl_2 (wasserfrei) und ein zehnfacher molarer Überschuß (ca. 0.52 g) SF_4 i. Vak. bei 196° C einkondensiert. Unter kraftigem Rühren oder Schütteln läßt man auf 20° C erwärmen, wobei oberhalb 0° C die Fluorierung eintritt. Nach 48h werden die flüchtigen Produkte i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 aufgenommen und durch anschließende Filtration von unlöslichem KF bzw. KF-n HF befreit. Aus dem eingeengten Filtrat scheidet sich ein schwach gelb gefärbtes Gemisch aus; ca. 2 g. Das Fluorierungsrohprodukt zeigt im DC (Heptan/Essigester (1:1), Kieselgel F 254, Merck) zwei Hauptflecke.

Die Trennung wird mit 3.5 g Rohprodukt an einer Cellulosesäule (mit Formamid imprägniert) mit Heptan/Ethylmethylketon (8:1) vorgenommen. Die Hauptfraktionen ergeben 2.75 g eines Gemisches aus **5** und **6**. Dieses wird in wenig $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1) gelöst, mit Kieselgel verrieben und nach Trocknen i. Vak. über 200 g Kieselgel 60 (Merck) mit Heptan/Essigester (20 - 40%) fraktioniert. Die Fraktionen mit 30% Essigester liefern nach Kristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ /Ether 0.55 g (15.7%) **6**. DC, Massen- und ^1H -NMR-Spektrum sind mit einer authentischen Probe identisch. Die Fraktionen mit 35 bis 40% Essigester ergeben nach Kristallisation aus $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ /Ether 0.35 g (17%) **5**. Schmp. 168 - 170° C. - UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 216 \text{ nm}$ ($\lg \epsilon = 4.24$). - ^{19}F -NMR (CH_2Cl_2): $\delta = 149.5$, t ($J(\text{F}-\text{H}_{\text{ax}}) = 26 \text{ Hz}$) von d ($J(\text{F}-\text{H}_{\text{aq}}) = 8 \text{ Hz}$). - MS (70 eV): $m/e = 418$ (1.5%, M^+), 398 (1.5, M - HF), 358 (100, M - $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 343 (17, M - ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3$)), 338 (16, M - (HF + $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$)), 323 (8, M - (HF + $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{CH}_3$)), usw.

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FO}_4$ (418.6) Ber. C 72.75 H 8.43 F 4.54

Gef. C 72.19, 72.39 H 8.79, 8.79 F 4.41, 4.63

¹⁾ H. Meinert, D. Cech, J. Scheuermann, P. Langen und G. Eizold, Dtsch. Pat. (DDR) 94373 (12. Dezember 1972) [Chem. Abstr. 79, P 18758 (1973)].

²⁾ Daikin Kogyo Co. Ltd. (Erf. S. Misaki, S. Ishii und T. Takahara), Jap. Pat. 7859681 (29. Mai 1978) [Chem. Abstr. 89, 129535v (1978)].

³⁾ Daikin Kogyo Co. Ltd. (Erf. T. Takahara und S. Misaki), Jap. Pat. 77133994 (9. November 1977) [Chem. Abstr. 88, 12124e (1978)].

- 4) *Daikin Kogyo Co. Ltd.* (Erf. *S. Misaki* und *Y. Furutaka*), Jap. Pat. 76149287 (22. Dezember 1976) [Chem. Abstr. **87**, 135378w (1977)].
- 5) *S. Gillers*, *A. Lazdinsh*, *A. Veinberga*, *D. Snikeris*, *I. L. Knunyants*, *L. S. German* und *N. B. Kazmina*, US-Pat. 3846429 (5. November 1974) [Chem. Abstr. **83**, 97346s (1975)].
- 6) *D. Cech*, *H. Meinert*, *G. Eizold* und *P. Langen*, J. Prakt. Chem. **315**, 149 (1973).
- 7) *D. H. R. Barton*, *R. H. Hesse*, *H. T. Toh* und *M. M. Pechet*, J. Org. Chem. **37**, 329 (1972).
- 8) *H. Meinert* und *D. Cech*, Z. Chem. **12**, 292 (1972).
- 9) *H. Meinert* und *D. Cech*, Z. Chem. **12**, 335 (1972).
- 10) *Daikin Kogyo Co. Ltd.* und *Ashai Chemical Industry Co. Ltd.* (Erf. *S. Misaki*, *S. Ishii*, *N. Suzuki*, *M. Wakabayashi* und *T. Sova*), D.O.S. 2726258 (22. Dezember 1977) [Chem. Abstr. **88**, 121236g (1978)].
- 11) *D. Cech*, Habilitation, Berlin/Ost 1977.
- 12) *D. H. R. Barton*, *W. A. Bubb*, *R. H. Hesse* und *M. M. Pechet*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1974**, 2095.

[283/80]