

Über die drei isomeren Cytosin-N-Oxide

Von

W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 12. Oktober 1964)

Die drei isomeren N-Oxide des Cytosins (I, II, III) werden auf verschiedenen Wegen dargestellt. Als Zwischenprodukte für eine (nicht realisierbare) N₃-Oxycytosinsynthese werden die zwei stereoisomeren β -Carbomethoxyamino-acrylamide (VII, VII a) und das *trans* β -Carbomethoxyamino-acrylnitril (VIII) beschrieben. Als Nebenprodukt der Synthese von III erhält man das N-Bis-[4-(2-methylmercapto-pyrimidinyl)]-O-benzyl-hydroxylamin (XII), welches zum N-Bis-[4-(2-methylmercapto-pyrimidinyl)]-hydroxylamin (XIII) entbenzyliert wird.

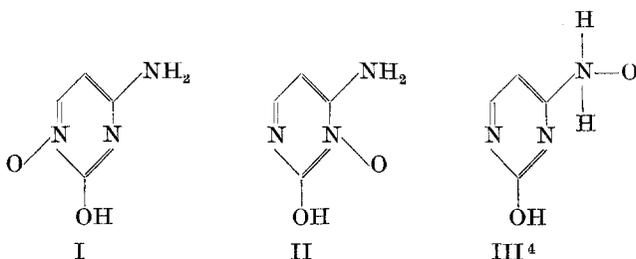
The three isomeric N-oxides of cytosine (I, II, III) have been prepared in different ways. The two stereoisomeric β -carbo-methoxyamino-acrylamides (VII, VII a) and *trans*- β -carbo-methoxyamino-acrylonitrile (VIII) were prepared as intermediates in a synthetic route to N₃-oxycytosine which later proved, however, not to be feasible. As a byproduct of the synthesis of III, N-di[4(2-methylmercaptopyrimidinyl)]-O-benzyl-hydroxylamine (XII) was obtained and debenzylated to N-di[4(2-methylmercaptopyrimidinyl)]-hydroxylamine (XIII).

In Weiterführung der Synthesen von Pyrimidin-N-oxiden^{1, 2} sollten die drei möglichen isomeren Cytosin-N-oxide, nämlich das N₁-Oxycytosin (I), das N₃-Oxycytosin (II)³ und das 4-Hydroxylamino-2-hydroxypyrimidin (III, „Exo-N-Oxycytosin“) dargestellt werden.

¹ W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 265 (1964).

² W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 1729 (1964).

³ Die Bezifferung der Kern-N-Substitution erfolgt nach D. J. Brown, The Pyrimidines, Interscience Publ. New York.



N₁-Oxycytosin (I)

Zur Darstellung dieser Verbindung wird in Anlehnung an bereits beschriebene derartige Ringschlüsse² β,β -Diäthoxypropionitril⁵ mit Benzyl-oxyharnstoff in Gegenwart von Na-Äthylat kondensiert (Vers. 1). Das in mäßiger Ausbeute erhaltene Reaktionsprodukt (IV) erweist sich als ident mit einem Ringschlußprodukt (IV), welches, in noch geringerer Ausbeute, aus α,β -Dibrompropionitril und Benzyl-oxyharnstoff erhalten wird (Vers. 2). Bei beiden Synthesen können jedoch zwei isomere Benzyl-oxy-cytosine entstehen.

Eine strukturbeweisende und auch in guter Ausbeute verlaufende Darstellung für das N₁-Oxycytosin (I) läßt sich vom N₁-Benzyl-oxyuracil² aus durchführen. Durch POCl₃-Einwirkung auf die genannte Verbindung erhält man in guter Ausbeute das N₁-Benzyl-oxy-2-oxo-4-chlor-1,2-dihydropyrimidin (V, Vers. 3), welches mit flüssigem NH₃ bei 20° das N₁-Benzyl-oxy-cytosin (IV) ergibt (Vers. 4). Diese Verbindung ist identisch mit den Ringschlußprodukten aus Vers. 1 und 2.

Das recht reaktive Chloratom in V kann auch leicht gegen andere nucleophile Reste z. B. gegen die Methoxygruppe ausgetauscht werden (VI, Vers. 5).

Die hydrierende Entbenzylierung von IV ergibt das gesuchte N₁-Oxy-cytosin (I, Vers. 6).

N₃-Oxycytosin (II)

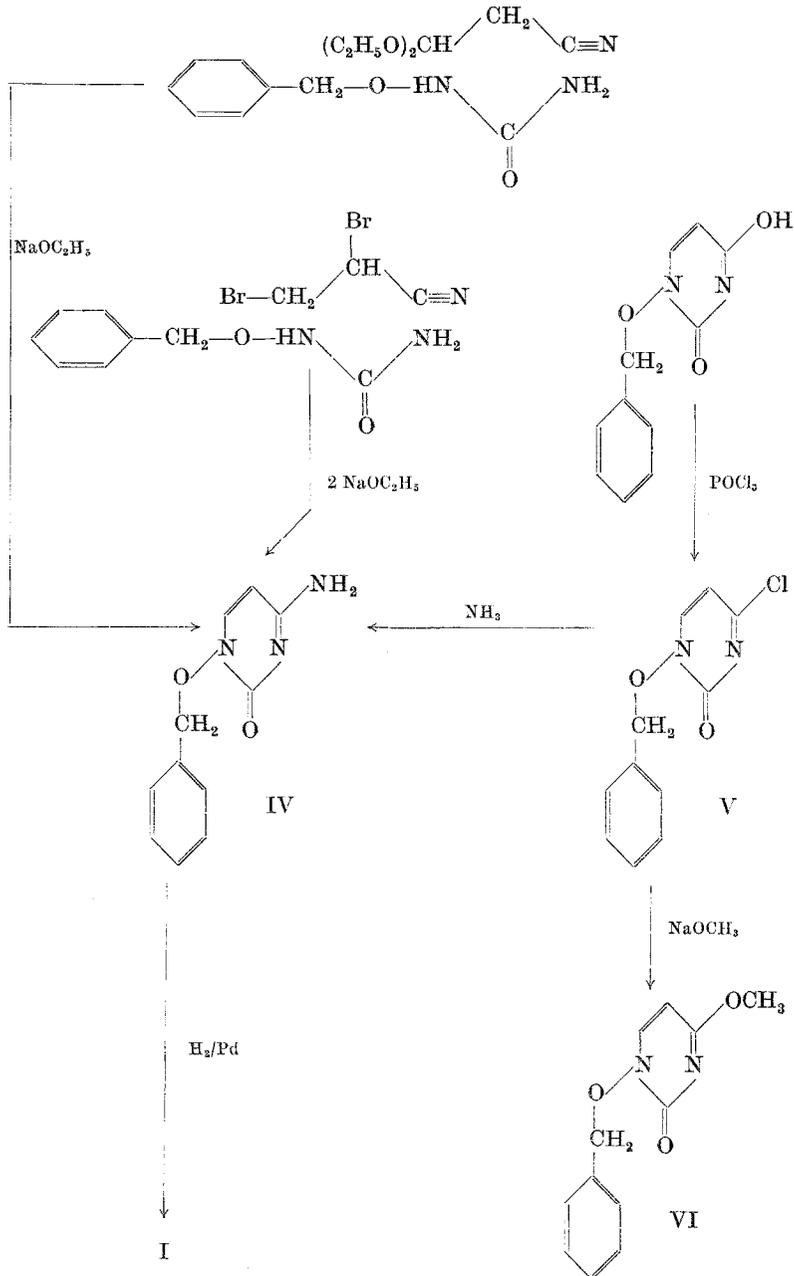
Die in Analogie zu vorstehendem versuchte Chlorierung von N₃-Benzyl-oxyuracil² mit geplanter nachfolgender Ammonolyse gelang trotz vieler Versuche nicht. Neben stärkerer Entbenzylierung während der POCl₃-Behandlung können hier nur phosphorhaltige Reaktionsprodukte (vermutlich Phosphorsäureester) erhalten werden.

Eine weitere strukturbeweisende Synthese für II wurde vom β -Carbomethoxy-amino-acrylsäurenitril (VIII) aus versucht. Zur Darstellung dieses Nitrils wird β -Carbomethoxy-amino-acrylsäurechlorid² mit NH₃ um-

⁴ Von allen 3 Verbindungen sind mehrere tautomere Formeln möglich.

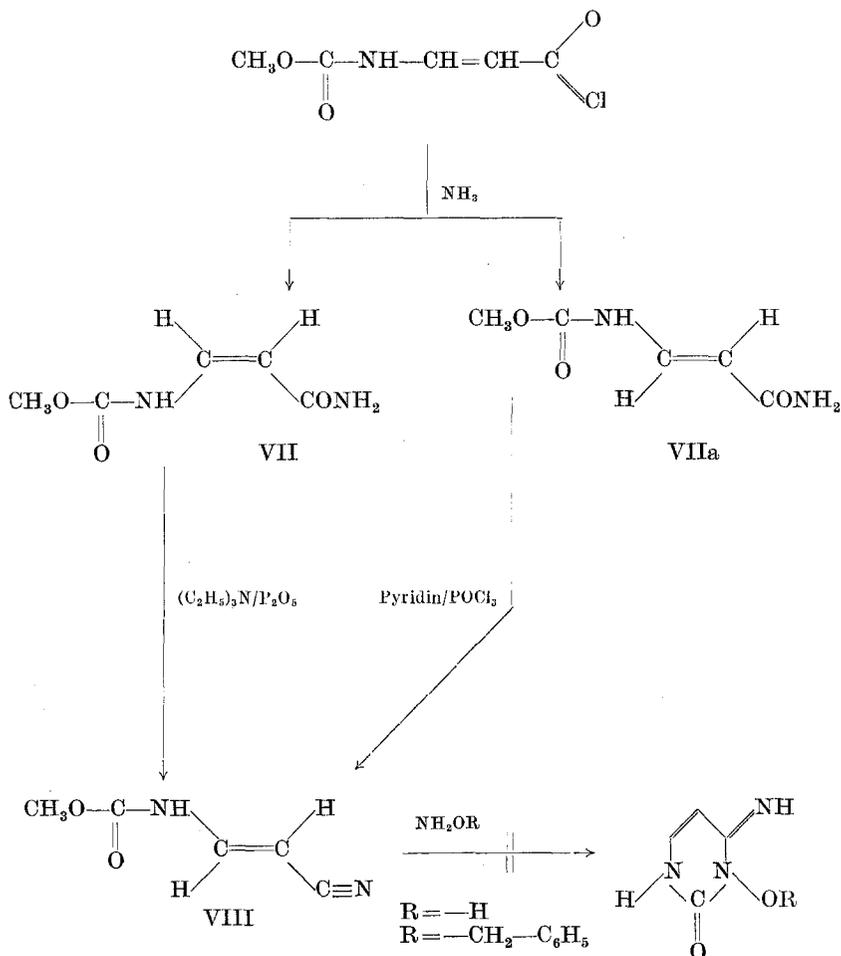
⁵ S. M. McElwain und R. L. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2659 (1947).

gesetzt, wobei zwei stereoisomere Carbonamide (VII, Schmp. 103—104°, und VII a, Schmp. 247—250°) entstehen (Vers. 7). Dem höherschmelzenden Amid (VII a) wird auf Grund des IR-Spektrums die *trans*-Kon-



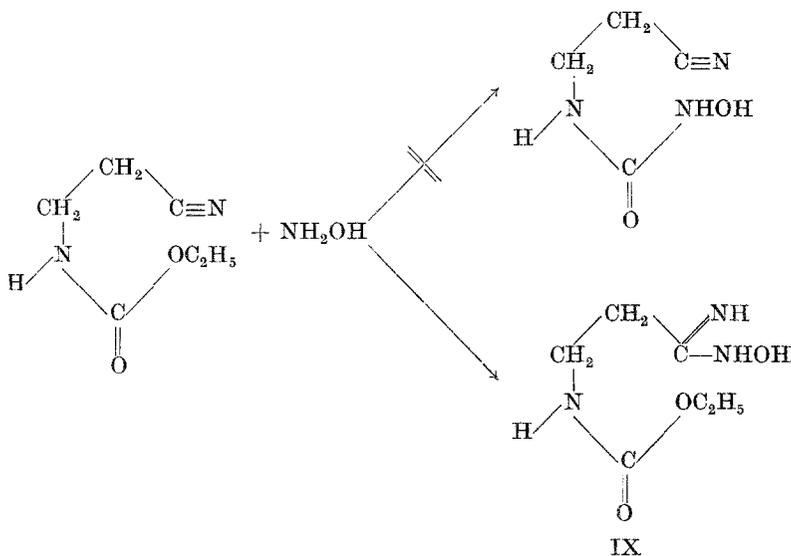
figuration zugewiesen. Das *cis*- β -Carbomethoxyamino-acrylsäureamid (VII) wird im System Benzol/Triäthylamin/ P_2O_5 in das Nitril VIII übergeführt (Vers. 8). Das stereoisomere *trans*-Amid (VII a) bildet unter gleichen Bedingungen kein Nitril, wohl aber mittels $POCl_3$ /Pyridin⁶ (Vers. 9). Das so erhaltene Nitril erweist sich als ident mit dem aus dem stereoisomeren *cis*-Amid (VII) im Vers. 8 erhaltenen, sodaß also bei der Dehydratisierung des *cis*-Amides (VII) Isomerisierung eingetreten sein muß.

Das β -Carbomethoxyamino-acrylnitril (nach dem IR-Spektrum die *trans*-Form) läßt sich weder mit O-Benzylhydroxylamin noch mit Hydroxylamin cyclisieren.



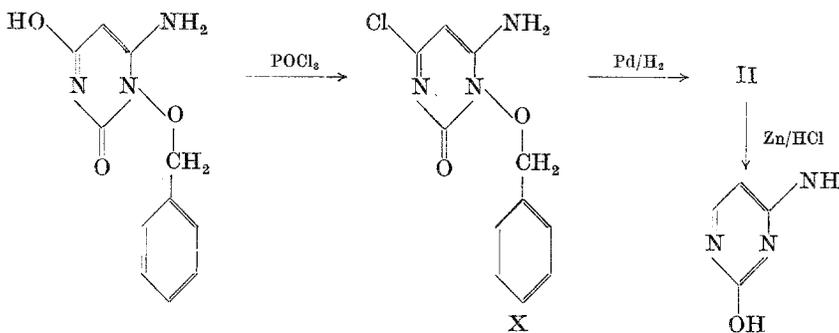
⁶ D. W. Woolley, J. W. Hershey und H. A. Jodlowski, J. org. Chem. **28**, 2013 (1963).

Auch ein dritter Syntheserversuch, vom β -Carbäthoxyaminopropionitril⁷ aus durch Cyclisierung mit NH_2OH zumindest zum 5,6-Dihydro- N_3 -oxycytosin vorzustoßen, scheidet daran, daß mit NH_2OH *nicht* das gewünschte einsinnig cyclisierbare Hydroxyharnstoffderivat, sondern das Amidoxim IX entsteht (Vers. 10):



Vom N_3 -Benzyloxy-2-oxo-4-amino-6-hydroxy-2,3-dihydropyrimidin¹ (dort als Uracilderivat aufgefaßt und daher N_1 -Benzyloxy-6-amino-uracil genannt) aus läßt sich die Synthese des N_3 -Oxycytosins (II) realisieren.

Durch Chlorieren der genannten Verbindung erhält man das N_3 -Benzyloxy-2-oxo-4-amino-6-chlor-2,3-dihydropyrimidin (X) (Vers. 11), wel-



⁷ A. F. McKay, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4334 (1959).

ches bei der katalyt. Hydrierung unter Entbenzylierung und Enthalo-
genierung das gesuchte II ergibt (Vers. 12).

Durch Reduktion von II mit Zn/HCl erhält man in guter Ausbeute
Cytosin (Vers. 13).

4-Hydroxylamino-2-hydroxypyrimidin (III) (Exo-N-Oxycytosin)

Als Ausgangsmaterial zur Synthese des dritten Isomeren III war 2-Me-
thylmercapto-4-chlorpyrimidin⁸ geeignet.

Der Versuch, das Chloratom in dieser Verbindung mit überschüssigem
O-Benzylhydroxylamin gegen den O-Benzylhydroxylaminrest zu ersetzen,
ergibt bei 100° (ohne Solvens) nur wenig ionogenes Chlor, dafür aber
CH₃SH-Abspaltung. Wird anstelle des O-Benzylhydroxylamins das sicher
viel nucleophilere Anion des Benzyloxyharnstoffs (2 Mol, als Na-Salz in
Dioxan suspendiert) eingesetzt, so erhält man unter Substitution des
4-Chloratoms das in verd. HCl und NaOH lösliche 2-Methylmercapto-4-
benzyloxyaminopyrimidin (XI) und das alkaliumlösliche N-Bis-[4-(2-methyl-
mercaptopyrimidinyl)]-O-benzylhydroxylamin (XII) (Vers. 14).

XI entsteht wohl aus dem als labiles Zwischenprodukt denkbaren
Carbamoylderivat (XI a) durch Cyanatabspaltung, während XII durch
Eintritt eines zweiten Pyrimidinrestes in das ebenfalls nucleophile Anion
von XI nach der Cyanatabspaltung entsteht.

Die gleichen Reaktionsprodukte (XI und XII) erhält man auch, in
stark zu Gunsten von XII verschobener Ausbeute, bei der Umsetzung des
4-Trimethylammonium-2-methylmercapto-pyrimidinchlorids mit Ben-
zyloxyharnstoff-Na-Salz (2 Mol) in DMF unter Trimethylaminabspal-
tung (Vers. 15).

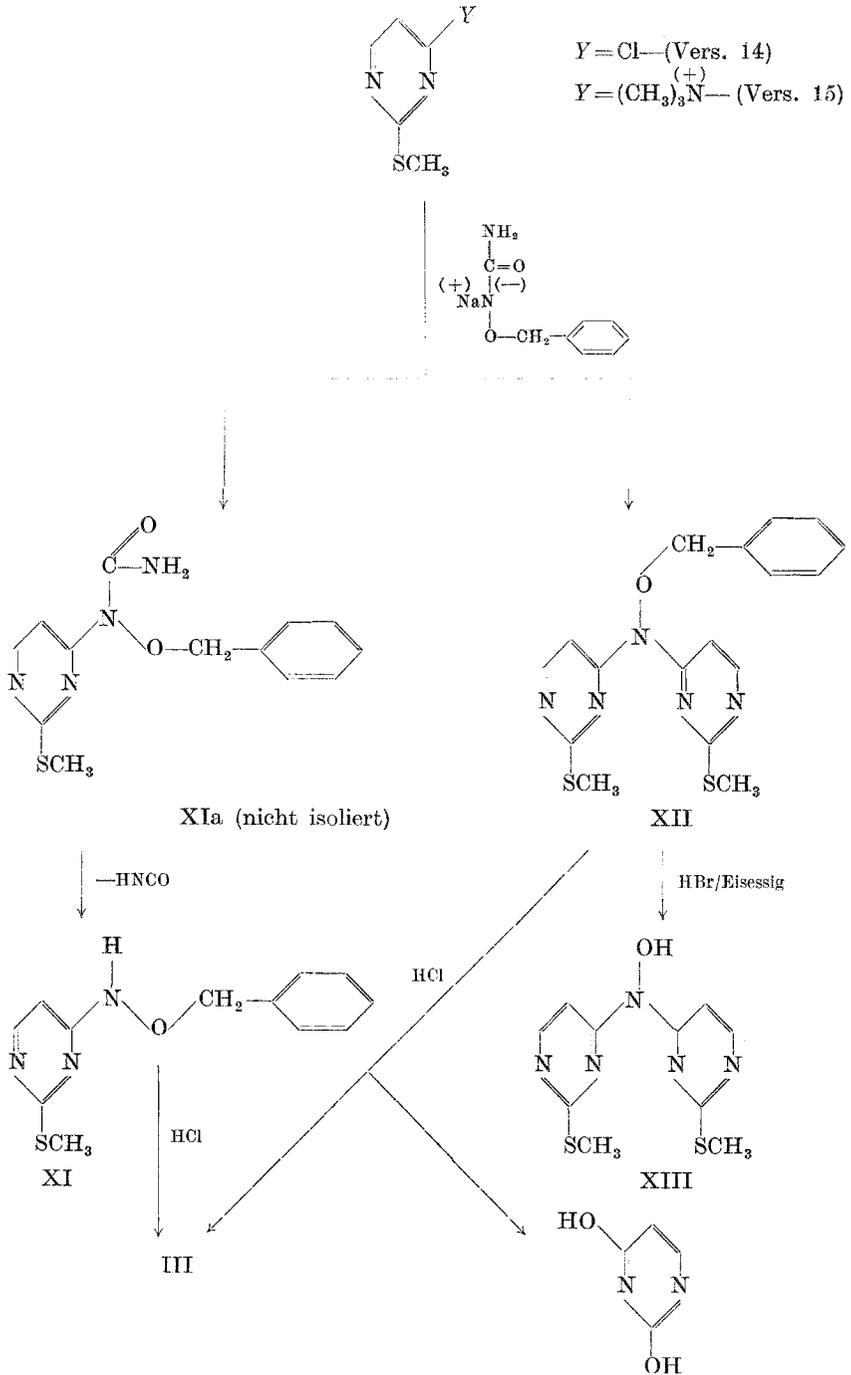
Beim Kochen von XI mit konz. HCl wird Methylmercaptan und der
Benzylrest abgespalten, wobei das 4-Hydroxylamino-2-hydroxypyrimidin
(III) in guter Ausbeute entsteht (Vers. 16).

Die Verbindung zeigt nach mehrwöchigem Lagern unter H₂O-Aus-
schluß einen deutlich niedrigeren Zersetzungspunkt, was auf eine gewisse,
im Vergleich zu Phenylhydroxylamin jedoch bedeutend erniedrigte In-
stabilität schließen läßt. Das Hydrochlorid von III scheint stabiler zu sein.

Die salzsaure Hydrolyse des Bispyrimidylderivates XII ergibt unter
Debenzylierung und CH₃SH-Abspaltung neben III auch Uracil unter Ab-
spaltung eines Pyrimidylrestes vom Hydroxylaminostickstoff (Vers. 17).

Durch Debenzylierung von XII mit HBr/Eisessig läßt sich unter Er-
haltung der CH₃S-Gruppen das N-Bis-pyrimidinylhydroxylamin (XIII)
darstellen (Vers. 18).

⁸ T. Matsukawa und B. Ohta, J. pharm. Soc. Jap. **69**, 489 (1949); Chem.
Abstr. **44**, 3456 (1950).



Die Analysen wurden im Mikroanalyt. Labor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak ausgeführt.

Die UV- und IR-Spektren wurden in dankenswerter Weise von Herrn Dr. A. Rhombert (Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck) aufgenommen.

Den Firmen Hoffmann-LaRoche A.G., Basel und Wien, sei für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1 (IV)

Mit einer Lösung von 0,12 g Na in 15 ml absol. Alkohol werden 1,66 g Benzyloxyharnstoff und 0,7 g β,β -Diäthoxypropionitril⁵ 9 Stdn. rückflußerhitzt. Nach Vertreiben des Alkohols wird mit 2*n*-NaOH bei 0° 1 Stde. digeriert, filtriert und mit Äther gewaschen. Als Rückstand bleiben 0,5 g rohes N₁-Benzyloxycytosin (IV) vom Schmp. 210—215° (47% d. Th.). Aus Wasser umgelöst, schmilzt IV bei 215—217°.

C₁₁H₁₁N₃O₂ (217,22). Ber. C 60,82, H 5,10, N 19,35.
Gef. C 60,73, H 5,28, N 19,43.

Versuch 2 (IV)

Zu 1,0 g Na in 30 ml heißem absol. Alkohol gibt man 3,4 g Benzyloxyharnstoff (Na-Salz-Bildung). Dann kühlt man auf 10° und läßt unter Rühren 4,4 g α,β -Dibrompropionitril zutropfen. Nach 12 Stdn. Stehen bei 20° wird 7 Stdn. rückflußerhitzt. Nach Vertreiben des Alkohols wird der dunkle Rückstand mit 2*n*-NaOH und Äther verrührt und nach 2 Stdn. filtriert. Der Filtrerrückstand wird aus Wasser umgelöst. 0,5 g IV vom Schmp. 215—217° (11% d. Th.). Die Verbindung ist ident mit der aus Vers. 1 erhaltenen.

Versuch 3 (V)

14,0 g N₁-Benzyloxyuracil² werden mit 14 ml Dimethylanilin und 320 ml POCl₃ versetzt und bei 18° 53 Stdn. geschüttelt, wobei fast völlige Lösung eintritt. Ohne Filtration ungelöster Anteile wird das POCl₃ im Vak. bei 35° Badtemp. abdestilliert, der Rückstand mit 300 ml Eis/H₂O digeriert (Kristallisation) und filtriert. Das mit kaltem Wasser und etwas Äther gewaschene N₁-Benzyloxy-2-oxo-4-chlor-1,2-dihydropyrimidin (V) wiegt nach dem Trocknen 14,3 g; Schmp. 174—176° (Umwandlung bei 150—160°), 94% d. Th.

Zur Analyse wird aus Alkohol umgelöst (Schmp. 175—177°, Umwandlung bei 150—160°).

C₁₁H₉ClN₂O₂ (236,65). Ber. C 55,82, H 3,84, Cl 14,98, N 11,84.
Gef. C 56,06, H 3,89, Cl 14,98, N 11,82.

Versuch 4 (IV)

14,5 g rohes V werden in 100 ml flüss. NH₃ eingetragen und im Autoklaven 48 Stdn. bei 20° belassen. Nach dem Abblasen des NH₃ wird der Rückstand mit 50 ml *n*-NaOH digeriert und filtriert. Nach Waschen mit H₂O und Äther erhält man nach dem Trocknen 12,0 g IV vom Schmp.

215—217° (90% d. Th.). Durch Umlösen aus H₂O wird der Schmp. nicht verändert. Die Verbindung ist ident mit IV aus Vers. 1 und 2.

Versuch 5 (VI)

0,5 g V werden in 10 ml absol. Methanol gelöst und mit 0,12 g Na in 5 ml absol. Methanol versetzt. Nach 1 Stde. Rückfluß wird das Methanol abgedampft und der Rückstand mit Wasser digeriert, 0,4 g, Schmp. 130°.

Zur Analyse wird das N₁-Benzyloxy-2-oxo-4-methoxy-1,2-dihydropyrimidin (VI) aus verd. Alkohol umgelöst (Schmp. 133°).

C₁₂H₁₂N₂O₃. Ber. N 12,06, OCH₃ 13,36. Gef. N 12,12, OCH₃ 13,29.

Versuch 6 (I)

7,5 g IV werden in 300 ml 70proz. Alkohol unter leichtem Erwärmen gelöst und an 0,8 g 10proz. Pd/Kohle hydriert. Innerhalb von 22 Min. werden 800 ml H₂ bei 20° aufgenommen (ber. 775 ml). Der Katalysator wird filtriert, 2mal mit je 30 ml kochendem Wasser ausgewaschen und die vereinigten Filtrate im Vak. zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 30 ml *n*-NaOH gelöst, filtriert, und das Filtrat mit Eisessig angesäuert. Man erhält so 3,4 g N₁-Oxy-cytosin, Schmp. (Zers.) 265° (77% d. Th.). Aus Wasser umgelöst, schmilzt die Verbindung bei 265—270° (u. Zers.).

C₄H₅N₃O₂ (127,10). Ber. C 37,80, H 3,97, N 33,06.
Gef. C 37,97, H 4,33, N 32,86.

I ist in H₂O (20°) zu 0,5% löslich und gibt in Übereinstimmung mit N₁-Oxyurazil² rotviolette FeCl₃-Reaktion. Mit CuSO₄ erhält man eine gelbgrüne Farbreaktion. Die Verbindung ist löslich in verd. HCl, NaHCO₃ und NH₄OH-Lösung, unlöslich in Alkohol und Äther (UV: λ_{max} 278 mμ).

Versuch 7 (VII, VII a)

10 g β-Carbomethoxyamino-acrylsäure werden, wie angegeben², in das Säurechlorid verwandelt. Die auf 50% eingeeengte Lösung des Säurechlorides wird mit 70 ml absol. Benzol verdünnt und in die Lösung bei ca. 5° unter Rühren langsam NH₃-Gas eingeleitet, bis auch nach Unterbrechen des NH₃-Stromes der Geruch 5 Min. bestehen bleibt. Nach 12 Stdn. Stehen bei 20° wird filtriert. Der Filtrückstand wird 3mal mit je 20 ml heißem Essigester extrahiert und aus 170 ml 70proz. Alkohol umgelöst. Man erhält so 2,7 g *trans*-β-Carbomethoxyamino-acrylamid (VII a), Schmp. (Zers.) 247—250° (IR: 1/λ_{max} 975 cm⁻¹).

C₅H₈N₂O₃ (144,13). Ber. C 41,66, H 5,54, N 19,44.
Gef. C 41,75, H 5,54, N 19,15.

Das benzol. Filtrat wird im Vak. eingengt, in Essigester gelöst, mit obigem Essigesterextrakt vereinigt und mit 15 ml gesätt. NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, wobei als Rückstand 4,5 g rohes *cis*-β-Carbomethoxyamino-acrylamid (VII) vom Schmp. 90—95° bleiben. Zur Analyse wird aus Benzol und 1mal aus H₂O umgelöst. Schmp. 103—104° (Umwandlung bei 90°).

C₅H₈N₂O₃ (144,13). Ber. N 19,44, OCH₃ 21,53.
Gef. N 19,26, OCH₃ 20,93.

Das isomere Amid (VII) zeigt im Gegensatz zum *trans*-Amid VII a keine IR-Bande bei 975 cm⁻¹ bei sonst identischen Spektrum und dürfte daher die *cis*-Form sein.

Versuch 8 (VIII)

3,3 g des rohen Amides VII werden in einem Gemisch aus 15 ml Benzol und 15 ml Triäthylamin suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung mit 4,0 g P₂O₅ versetzt. Nach kurzem Stehen bei 20° wird 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Nach der Herstellung des Trockenrestes im Vak. wird mit 40 ml Eiswasser und 30 ml Essigester versetzt und 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Nach der Filtration (als Rückstand bleibt sehr wenig *trans*-Amid VII a, Schmp. 247—250°) wird die Essigesterphase getrocknet und abdestilliert. Als Rückstand bleiben 2,3 g rohes VIII, Schmp. 130—145°. Durch Umlösen aus 20 ml H₂O erhält man 2,0 g *trans*-β-Carbomethoxyaminoacrylnitril (VIII) vom Schmp. 156°.

Zur Analyse wird bei 10 mm Hg/150° sublimiert (Schmp. 160°).

C₅H₆N₂O₂ (126,11). Ber. C 47,62, H 4,80, N 22,22, OCH₃ 24,61.
Gef. C 47,90, H 4,76, N 21,89, OCH₃ 24,56.

VIII zeigt im IR-Spektrum eine starke Bande bei 975 cm⁻¹, die für *trans*-Konfiguration spricht.

Versuch 9 (VIII)

1,4 g VII a (Schmp. 247—250°) werden in 10 ml absol. Pyridin suspendiert und bei -10° mit 2 ml POCl₃ tropfenweise versetzt. Man läßt sodann den Ansatz mit dem Eisbad auftauen (ca. 24 Stdn.), zieht das Pyridin im Vak. bei 30° ab, versetzt mit Eis und äthert aus. Der Äther hinterläßt 0,4 g Nitril VIII (Schmp. 150—160°). Aus wenig H₂O umgelöst, erhält man reines VIII vom Schmp. 160°, welches nach Mischprobe ident mit dem Produkt aus Vers. 8 ist.

Versuch 10 (IX)

Zu 1,42 g β-Carbäthoxyaminopropionitril⁷ wird eine von NaCl filtrierte Lösung von NH₂OH (bereitet aus 0,8 g NH₂OH · HCl und 0,25 g Na in 20 ml absol. Alkohol) gegeben. Nach 3täg. Stehen bei 20° wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Äther angerieben. 1,1 g, Schmp. 88—90°. Zur Analyse wird das β-Carbäthoxyamino-propionamidoxim (IX) aus CHCl₃/Äther umgelöst (Schmp. 88—90°). Die Verbindung zeigt rotbraune FeCl₃- und smaragdgrüne Cu⁺⁺-Reaktion.

C₆H₁₃N₃O₃ (175,18). Ber. N 23,98, OC₂H₅ 25,71.
Gef. N 24,33, OC₂H₅ 25,12.

Die im IR-fehlende Nitrilbande und der Äthoxylgehalt zeigen die Struktur IX an.

Versuch 11 (X)

7,2 g N₃-Benzyloxy-2-oxo-4-amino-6-hydroxy-2,3-dihydropyrimidin (=N₁-Benzyloxy-6-aminouracil)¹ werden mit 80 ml POCl₃ 9 Stdn. am siedenden H₂O-Bad erwärmt, wobei Lösung eintritt. Nach dem Abdestillieren des POCl₃ im Vak. wird mit 60 ml Eiswasser und 5 ml konz. HCl versetzt und geschüttelt, wobei Selbsterwärmung auf 50—55° eintritt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und von Ungelöstem filtriert. Das Filtrat wird mit konz. NH₄OH unter Kühlung neutralisiert. Die erhaltene Fällung wird isoliert und nochmals aus verd. HCl/NH₄OH umgefällt. Man

erhält so 3,9 g (50% d. Th.) N₃-Benzyloxy-2-oxo-4-amino-6-chlor-2,3-dihydropyrimidin (X) vom Schmp. 185—195° (u. Zers.).

Zur Analyse wird X aus 50proz. Alkohol umgelöst (2,2 g, Zersp. 200°).

C₁₁H₁₀ClN₃O₂ (251,67). Ber. C 52,49, H 4,00, Cl 14,09.

Gef. C 52,56, H 3,87, Cl 14,07.

Versuch 12 (II)

12,7 g umgefälltes Chlorpyrimidin X werden in 250 ml Essigsäure (200 ml Eisessig und 50 ml H₂O) warm gelöst und an 1,0 g 10proz. Pd/Kohle bei 20° hydriert. Nach 140 Min. betrug die H₂-Aufnahme 2300 ml (ber. 2280). (Sollte die H₂-Aufnahme nach ca. 50% der Sollaufnahme wegen Ausfällung des Eisessig-unlöslichen, aber H₂O-löslichen Reaktionsproduktes zu langsam werden, so kann durch Zusatz von 50 ml H₂O die Hydrierung wieder in Gang gebracht werden).

Der Katalysator wird filtriert und 3mal mit 20 ml heißem Wasser ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vak. auf ca. 50 ml eingengt. Das abgeschiedene Hydrochlorid wird filtriert, in 60 ml H₂O gelöst, mit Kohle filtriert und das Filtrat mit NH₄OH eben neutralisiert. Man erhält so 3,9 g N₃-Oxycytosin (II) vom Schmp. 265—275° u. Zers. (61% d. Th.).

Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst (Schmp. unverändert). Bei 160° ist unter Paraffin H₂O-Abgabe festzustellen.

C₄N₅H₃O₂ · H₂O (145,12). Ber. C 33,10, H 4,86, N 28,96.

Gef. C 33,38, H 4,70, N 28,70.

II ist zu ca. 0,25% in H₂O bei 20° löslich, leicht löslich in verd. HCl und NH₄OH und unlöslich in Alkohol und Äther. Die FeCl₃-Reaktion ist wie bei N₃-Oxyuracil² orangerot. Mit dem etwa gleich hoch schmelzenden I erhält man Depression auf 250°. Das UV-Spektrum zeigt starke Absorption bei 221 und 270 mμ.

Versuch 13. Cytosin

0,15 g N₃-Oxycytosin (II) werden in 5 ml *n*-HCl gelöst und mit 0,5 g Zinkstaub am Wasserbad unter Rühren erwärmt, bis eine Probe mit FeCl₃ keine Farbreaktion mehr gibt (ca. 5 Min.). Sodann wird heiß filtriert, mit konz. NH₄OH stark ammoniakalisiert und kalt gestellt. Es kristallisieren 70 mg Cytosin vom Zersp. 305—310° (nach Mischprobe und IR-Spektrum ident mit Original-Cytosin).

Versuch 14 (XI, XII)

Durch Vereinigen einer heißen konz. Lösung von 16,6 g Benzyloxyharnstoff in absol. Alkohol mit einer Lösung von 2,4 g Na in 50 ml absol. Alkohol erhält man 17,5 g Na-Salz des Benzyloxyharnstoffs als Fällung.

22,4 g gut getrocknetes Na-Salz werden in 150 ml absol. Dioxan suspendiert und mit 9,6 g 2-Methylmercapto-4-chlorpyrimidin⁸ versetzt. Unter gutem Rühren wird 9 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das Dioxan sodann im Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit 100 ml 4*n*-NaOH gründlich digeriert, filtriert und auf der Nutsche noch 2mal mit je 20 ml 4*n*-NaOH und dann mit wenig H₂O gewaschen. Man erhält so 4,5 g N-Bis-[4-(2-methylmercaptopyrimidinyl)]-O-benzylhydroxylamin (XII, Schmp. 120—130°). XII ist in halbkonz. HCl löslich und daraus durch Verdünnen mit viel H₂O fällbar.

Zur Analyse wird aus Essigester umgelöst. Schmp. 130—132°.

C₁₇H₁₇N₅OS₂ (371,46). Ber. N 18,86, S 17,26. Gef. N 18,79, S 17,21.

Das alkalische Filtrat wird mit konz. HCl unter guter Kühlung angesäuert (Überschuß). Die Filtration ergibt 7,6 g Benzyloxyharnstoff-Regenerat. Das saure Filtrat wird mit NH_4OH eben alkalisiert, wobei 6,5 g 2-Methylmercapto-4-benzyloxyaminopyrimidin (XI) vom Schmp. 87—97° kristallisieren. Zur Analyse wird XI aus 50proz. Alkohol umgelöst; Schmp. 97—99°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ (247,30). Ber. N 17,00, S 12,97. Gef. N 17,06, S 12,87.

XI ist sowohl in HCl als auch in NaOH leicht löslich.

Versuch 15 (XI, XII)

Durch Versetzen einer Lösung von 8 g 2-Methylmercapto-4-chlorpyrimidin⁸ in 60 ml Benzol mit ca. 5 g Trimethylamin in 50 ml Benzol erhält man nach 12 Stdn. Stehen bei 20° 10,2 g 2-Methylmercapto-4-trimethylammoniumpyrimidinchlorid, Zersp. 155—160°.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$ (219,73). Ber. Cl 16,14, Gef. Cl 16,32.

2,0 g trockenes Benzyloxyharnstoff-Na-Salz und 1,1 g des obigen Quartärsalzes werden zusammen fein verrieben und mit 5 ml absol. DMF versetzt, wobei leicht exotherme Reaktion eintritt. Nach 30 Min. Erwärmen auf 60° wird mit 50 ml *n*-NaOH bei 20° gut digeriert und filtriert. Als Filtrerrückstand bleiben 0,9 g XII, Schmp. 128—130°.

Das alkal. Filtrat wird mit überschüss. halbkonz. HCl angesäuert, wobei 0,85 g Benzyloxyharnstoff-Regenerat kristallisieren. Beim Neutralisieren des Filtrates mit konz. NH_4OH erhält man 0,15 g XI vom Schmp. 95—98°. Nach der Mischprobe sind sowohl XI als auch XII ident mit den entsprechenden Verbindungen aus Vers. 14.

Versuch 16 (III)

8 g XI werden mit 100 ml konz. Salzsäure 3 Stdn. am siedenden H_2O -Bad erhitzt (Entwicklung von CH_3SH und Abscheidung eines Öles). Nach dieser Zeit wird im Vak. der Trockenrest hergestellt, der Rückstand in 50 ml H_2O gelöst, filtriert und das Filtrat mit konz. NH_4OH eben ammoniakal. gemacht. Man erhält so 3,1 g 4-Hydroxylamino-2-hydroxypyrimidin (III) vom Zersp. 240—245° (75% d. Th.). Die aus H_2O umgelöste Verbindung zeigt denselben Zersp.

$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ (127,10). Ber. C 37,80, H 3,97, N 33,06.
Gef. C 37,99, H 4,23, N 33,00.

Die Verbindung ist wenig löslich in H_2O , unlöslich in Alkohol und Äther, leicht löslich in verd. HCl und NaOH. Die FeCl_3 -Reaktion der wäßrigen Lösung ist tiefblau. Die Tollensreaktion ist positiv. Nach mehrwöchigem Lagern im Exsikkator über NaOH war der Zersetzungspunkt der nach wie vor farblosen Verbindung auf 225—245° gesunken.

Das sauer reagierende Hydrochlorid von III erhält man in guter Ausbeute durch Lösen in möglichst wenig *n*-HCl in der Wärme und Versetzen mit dem 3fachen Volumen konz. HCl. Nach der Filtration wird mit Alkohol/Äther (1:2) gewaschen (Zersp. 215—220°). Durch Neutralisieren der wäßrigen Lösung des HCl-Salzes mit NH_4OH erhält man freies III zurück.

Versuch 17 (III und Uracil)

5,0 g XII und 40 ml konz. HCl werden 3½ Stdn. am siedenden Wasserbad erhitzt, worauf der Trockenrest hergestellt wird. Beim Versetzen mit 20 ml H_2O bleiben 0,7 g Uracil (Zersp. 335°; Mischprobe: ident) ungelöst.

Das Filtrat wird mit NH_4OH eben alkalisiert. Das isolierte, rohe 4-Hydroxylamino-2-hydroxypyrimidin (III) wird in 50 ml sied. Wasser gelöst, filtriert (ungelöst bleiben 100 mg einer nicht identifiz. Verbindung) und gekühlt. Man erhält so 1,15 g III, Zersp. $240\text{--}245^\circ$ (die Mischprobe ergibt Identität mit III aus Vers. 16).

Versuch 18 (XIII)

4,0 g XII werden in 20 ml warmem Eisessig gelöst, mit 20 ml 30proz. HBr/Eisessig versetzt und $3\frac{1}{2}$ Stdn. rückflußgekocht, wobei die zunächst homogene Lösung nach ca. 30 Min. Kristalle abscheidet.

Nach dem Erkalten wird filtriert (4,2 g HBr-Salz), in *n*-NaOH gelöst, die gelbe Lösung von einer Trübung durch Filtration mit Tierkohle befreit und mit Essigsäure angesäuert, wobei 2,6 g N-Bis-[4-(2-methylmercaptopyrimidinyl)]-hydroxylamin (XIII), Schmp. $170\text{--}173^\circ$, kristallisieren.

Zur Analyse wird aus 60proz. Alkohol umgelöst (Schmp. unverändert).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{OS}_2$ (281,35). Ber. C 42,69, H 3,94, N 24,90, S 22,79.

Gef. C 43,16, H 4,04, N 25,09, S 22,70.

Die Verbindung XIII ist in verd. NaOH und HCl leicht löslich. Die FeCl_3 -Reaktion einer warmen wäßrig-alkohol. Lösung ist blau. Die *Tollens*-reaktion ist negativ.