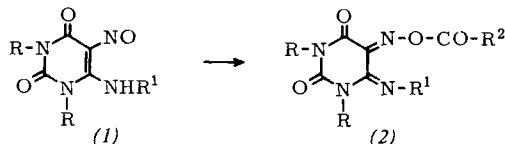


1,3-Disubstituierte 5-Acyloxyimino-4-alkylimino-uracile als neue „aktivierte Ester“^[1]

Von W. Pfeiderer und F. E. Kempter^[*]

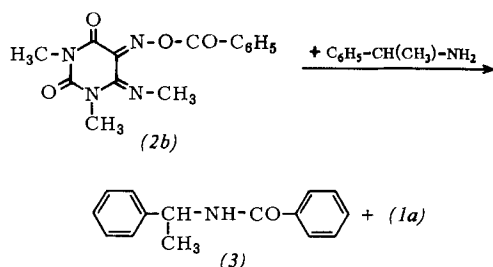
Reagieren Carbonsäureanhydride bei ca. 20 bis 60 °C mit 1,3-disubstituierten 4-Alkylamino-5-nitroso-uracilen (1) (Methode A), so findet unter Entfärbung Monoacylierung statt. Diese Farbaufhellung, das Fehlen einer nucleophilen Aminofunktion sowie die UV-Spektren der Umsetzungsprodukte, die keinen Uracil-Chromophor, sondern lediglich Endabsorption bei 220 mμ erkennen lassen, zeigen eindeutig, daß die Acylierung nicht an der Amino-^[2], sondern an der Nitroso-Gruppe unter Bildung 1,3-disubstituierter 5-Acyloxyimino-4-alkylimino-uracile (2) stattgefunden hat.



Dieselben Produkte (2) werden erhalten, wenn man anstelle von Anhydriden aliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäuren in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in indifferenten Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran einsetzt (Methode B). Nach Entfärbung der Nitroso-uracile (1) saugt man vom Dicyclohexylharnstoff ab und isoliert das meist leichtlösliche Reaktionsprodukt aus dem Filtrat durch Einengen. Auch durch Umsetzung mit Säurechloriden/Triäthylamin (Methode C) kommt man zu den Produkten (2).

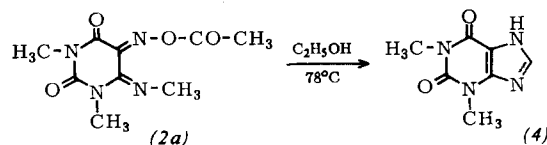
Die 5-Acyloxyimino-Verbindungen leiten sich von einer Isonitrosoform ab; ein erstes Indiz hierfür findet man in den sehr hohen C=O-Frequenzen, zwischen 1740 und 1810 cm⁻¹, je nach Rest R².

Nucleophile Partner werden durch (2) schon unter mildesten Bedingungen acyliert. (2b) beispielsweise reagiert mit α-Phenyläthylamin in Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur in 71-proz. Ausbeute zum N-(α-Phenyläthyl)benzamid (3) unter Rückbildung von (1a). Das schwächer nucleophile Anilin



reagiert in 80-proz. Ausbeute zu Benzanilid. Die Umsetzung von 5-Isonicotinyl-1,3-dimethyl-4-methylimino-uracil (2h) mit Phenylhydrazin oder Anilin zum Isonicotinsäure-N-phenylhydrazid bzw. Isonicotinsäure-N-phenylamid unterstreicht die allgemeine Verwendbarkeit der „aktivierten Ester“ (2) für Acylübertragungen.

Mit Wasser hydrolysiert (2) bei Zimmertemperatur rasch. Die Reaktion mit Alkoholen läuft bei ca. 20 °C nur sehr langsam und unvollständig ab. Bei höherer Temperatur tritt als Konkurrenzreaktion die aus der 4-Alkylamino-1,3-dimethyl-5-nitroso-uracil-Reihe^[3] bekannte Imidazolringbildung ein; aus (2a) entsteht so Theophyllin (4).



Bei ersten Versuchen, diese neuartigen „aktivierten Ester“ (2) für Peptidsynthesen einzusetzen, zeigte sich, daß sich N-substituierte Aminosäuren wie das N-Carbobenzoxy-DL-Phenylalanin oder das N-Phthaloyl-DL-phenylalanin nach Methode B in hohen Ausbeuten in die aktivierten Ester (2c) und (2d) überführen lassen. Ihre Verwendung für den Aufbau der Peptidbindung wird gegenwärtig untersucht.

Eingegangen am 16. Januar 1967 [Z 426b]

[*] Prof. Dr. W. Pfeiderer und Dipl.-Chem. F. E. Kempter
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
7 Stuttgart, Azenbergstr. 14/16

[1] Vorgetragen auf dem 1. Deutschen Symposium über Heterocyclische Chemie vom 5. bis 7. Oktober 1966 in Stuttgart.

[2] F. E. Kempter, H. Rokos u. W. Pfeiderer, Angew. Chem. 79, 233 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, Märzheft (1967).

[3] H. Goldner, G. Dietz u. E. Carstens, Liebigs Ann. Chem. 691, 142 (1966).

Synthese und Reaktionen von 4-Acylimino-5-acyloxyimino-pyrimidinen^[1]

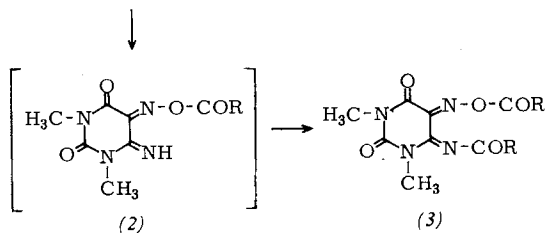
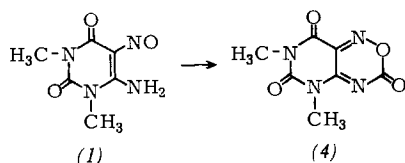
Von W. Pfeiderer und F. E. Kempter^[*]

Bei Acylierungen von 4-Amino-5-nitrosopyrimidinen hängt der Eintritt des Acylrestes in das Molekül von der Natur der Substituenten in 2- und 6-Stellung ab^[2]. Die Acylierung mit Carbonsäuren/Dicyclohexylcarbodiimid in indifferenten Lösungsmitteln (Methode A) oder Säurechloriden/Triäthylamin (Methode B) von 4-Amino-5-nitroso-1,3-dimethyluracil (1) führte bei Raumtemperatur zu 4-Acylimino-5-acyloxyimino-1,3-dimethyluracilen (3).

Die stufenweise Acylierung wird zweifelsohne mit einem Angriff auf die 5-Nitroso-Gruppe unter primärer Bildung des nicht faßbaren 5-Acyloxyimino-4-imino-Derivates (2) eingeleitet, wodurch die reaktionsträge vinyloge Säureamidgruppierung aufgehoben und die gebildete nucleophile Imingruppe einer weiteren Substitution zugänglich wird.

Es können ohne Schwierigkeiten gesättigte und ungesättigte aliphatische, aromatische und heterocyclische Carbonsäuren zur Reaktion gebracht werden. Mit Phosgen/Triäthylamin, oder mit Phosgen allein in Tetrahydrofuran, kommt es zu einer intramolekularen Cyclisierung unter Bildung eines Oxadiazinonringes (4).

	R	R ¹	Meth.		R ²	Fp (°C)	Ausb. (%)	ν _{C=O} (cm ⁻¹)
(1a)	CH ₃	CH ₃	A; B B; C B	(2a) (2b) (2c)	CH ₃ C ₆ H ₅ DL-CH-CH ₂ C ₆ H ₅	177 ab 120 194–195	55; 70 75; 72 83	1794 1772 1706
			B	(2d)	HN-Carbobenzoxy DL-CH-CH ₂ C ₆ H ₅	133–134	82	1803
			B	(2e)	HN-Phthaloyl C ₆ H ₁₁	99–101	50	1786
			B	(2f)	CH=CH-C ₆ H ₅	ab 120	60	1772
			B	(2g)	2-Thienyl	ab 120	65	1753
			B	(2h)	Isonicotinyl	137	69	1785
(1b)	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	B	(2i)	CH ₃	64–65	40	1790
(1c)	C ₆ H ₅	CH ₃	A	(2k)	CH ₃	172	53	1809

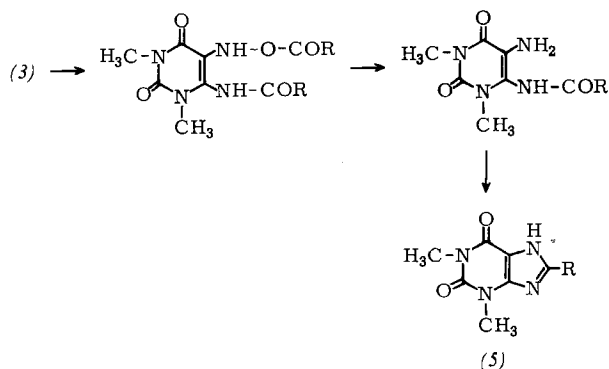


	R	Meth.	Fp (°C)	Ausb. (%)	$\nu_{C=O}$ (cm ⁻¹)
(3a)	CH ₃	A	176–177 (Z.)	50	1806
(3b)	C ₆ H ₁₁	A	155–156 (Z.)	73	1790
(3c)	C ₆ H ₅	A; B	191–193 (Z.)	67	1782
(3d)	2-Furyl	A	188–190 (Z.)	62	1779
(3e)	C(CH ₃)=CH ₂	A	181–182 (Z.)	57	1773
(3f)	CH=CH–C ₆ H ₅	B	181–182 (Z.)	57	1757
(4)		B	218–220 (Z.)	50	1779

Die 4-Acylimino-5-acyloxyimino-1,3-dimethyluracile geben sich, wie aus den hohen IR-C=O-Frequenzen ersichtlich ist, wiederum als „aktivierte Ester“^[2] zu erkennen. Bemerkenswert ist, daß nicht nur der O-Acylrest, sondern auch der N-Acylrest auf nucleophile Partner übertragen wird. (3c) acylierte in 63-proz. Ausbeute α -Phenyläthylamin (2 Äquivalente) zum N-(α -Phenyläthyl)benzamid. Man darf annehmen, daß zunächst der O-Benzoylrest acylierend wirkt, wobei das bisher nicht gefaßte 4-Benzoylamino-1,3-dimethyl-5-nitroso-uracil, (1) mit NHCOC₆H₅ statt NH₂, entsteht, das seinerseits als Acylierungsmittel fungiert. In gleicher Weise liefert (3a) mit Phenylhydrazin oder Anilin bei Zimmertemperatur in Tetrahydrofuran das N-Phenylacetylhydrazid in 76-proz. bzw. das Acetanilid in 85-proz. Ausbeute.

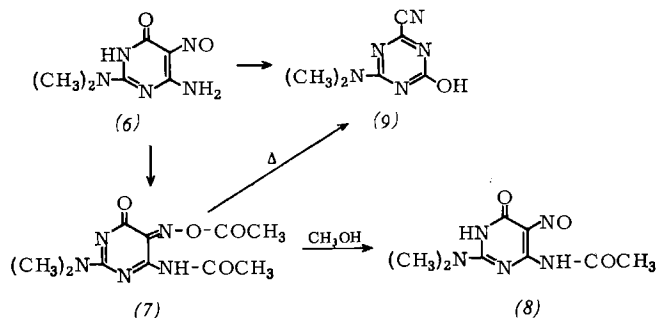
Die Diacyl-Derivate (3) können auch zur Synthese von Purinen verwendet werden. Unterwirft man (3) der katalytischen Reduktion mit Raney-Nickel oder Pt/H₂ bei Zimmertemperatur, so werden unter Verbrauch von 2 Äquivalenten H₂ 8-substituierte Theophyllin-Derivate (5) erhalten. Die Reaktion dürfte mit einer 1,4-Addition eingeleitet werden, gefolgt von einer hydrogenolytischen Spaltung des 5-Hydroxyamino-Derivates und anschließendem nucleophilem Angriff der basischen 5-Aminogruppe auf die partiell aktivierte 4-Acylaminogruppe.

Ein weiteres interessantes Diacyl-Derivat wird erhalten, wenn man das 4-Amino-2-dimethylamino-5-nitroso-6-oxo-



	R	Fp (°C)	Ausb. (%)
(5a)	CH ₃	333	74
(5b)	C ₆ H ₁₁	268	57
(5c)	C(CH ₃) ₃	277–278	50

dihydropyrimidin (6) mit Acetanhydrid bis zur Auflösung auf 40 bis 60°C erhitzt. Aufgrund des UV-Spektrums, das keine Endabsorption zeigt, ordnen wir dem Reaktionsprodukt die Struktur eines 4-Acetamino-5-acetoxyimino-2-dimethylamino-6-oxo-5,6-dihydropyrimidins (7) zu. (7) geht beim Stehen in Methanol in das Monoacetyl-Derivat (8) (Ausb. 72%) über und beim trocknen Erhitzen beobachtet



man ab 110°C eine Umlagerung zum 6-Cyano-4-hydroxy-2-dimethylamino-s-triazin (9). (7) dürfte demzufolge ein Zwischenprodukt der erstmals von Taylor^[3] beim Kochen von 4-Amino-5-nitroso-pyrimidinen mit Acetanhydrid gefundenen Pyrimidin/s-Triazin-Umwandlung darstellen.

Eingegangen am 16. Januar 1967 [Z 426c]

[*] Prof. Dr. W. Pfeleiderer und Dipl.-Chem. F. E. Kempter
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
7 Stuttgart, Azenbergstr. 14/16

[1] Vorgetragen auf dem 1. Deutschen Symposium über Heterocyclische Chemie vom 5. bis 7. Oktober 1966 in Stuttgart.

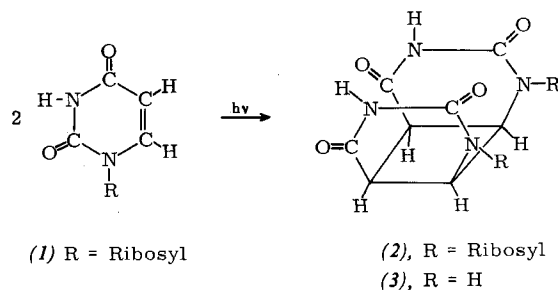
[2] W. Pfeleiderer u. F. E. Kempter, Angew. Chem. 79, 234 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, Märzheft (1967).

[3] E. C. Taylor u. C. W. Jefford, J. Amer. chem. Soc. 84, 3744 (1962)

Die Struktur des bei der UV-Bestrahlung von Uridin in einer Eis-Matrix entstehenden dimeren Uridins^[1]

Von E. Fahr, G. Fürst, G. Dörhöfer und H. Popp[*]

Bei der UV-Bestrahlung von Uracil oder Thymin in einer Eis-Matrix entstehen die für die Deutung des biologischen Strahlenschadens interessanten dimeren Pyrimidine. Wir konnten das bei der UV-Bestrahlung von Uridin (1) entstehende dimere Uridin^[2] in Substanz darstellen und seine Struktur (2) beweisen.



Gefrorene wäßrige Uridin-Lösungen (ca. –5°C) wurden mit einem Hg-Niederdruckbrenner NK 6/20 (Quarzlampen-Gesellschaft, Hanau) bestrahlt^[3] und nach dem Auftauen säulenchromatographisch an Cellulose (Fließmittel: n-Butanol/n-Propanol/Wasser = 1:1:1 v/v) getrennt. Das nach dem Uridin und 6-Hydroxy-5,6-dihydrouridin als 3. Fraktion austretende dimere Uridin (R_F = 0,13) wurde analysenrein erhalten: farblose Kristalle, Fp = 178–179°C (aus Äthanol);