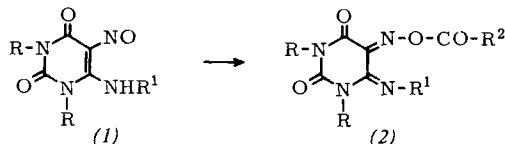


1,3-Disubstituierte 5-Acyloxyimino-4-alkylimino-uracile als neue „aktivierte Ester“^[1]

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

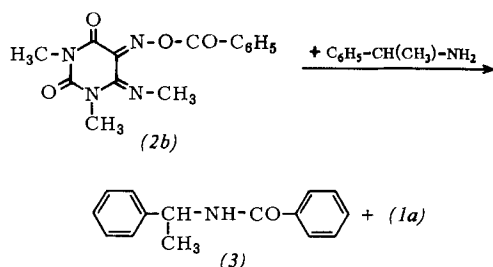
Reagieren Carbonsäureanhydride bei ca. 20 bis 60 °C mit 1,3-disubstituierten 4-Alkylamino-5-nitroso-uracilen (1) (Methode A), so findet unter Entfärbung Monoacylierung statt. Diese Farbaufhellung, das Fehlen einer nucleophilen Aminofunktion sowie die UV-Spektren der Umsetzungsprodukte, die keinen Uracil-Chromophor, 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).

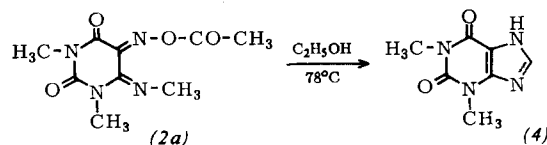
Die 5-Acyloxyimino-Verbindungen leiten sich von einer Isonitrosoform ab; ein erstes Indiz hierfür findet man in den sehr hohen C=O-Frequenzen, zwischen 1740 und 1810 cm⁻¹, je nach Rest R².

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-Acyylimino-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-Acyylimino-5-acyloxyimino-1,3-dimethyluracilen (3).

Die stufenweise Acylierung wird zweifelsohne mit einem Angriff auf die 5-Nitrosogruppe 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