

Wolfgang Pfeiderer*) und Fritz E. Kempter**)

Untersuchungen in der Pyrimidinreihe, XXIV¹⁾

1.3-Disubstituierte 5-Acyloxyimino-4-alkylimino-uracile, eine neue Gruppe „aktivierter Ester“²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 22. Oktober 1969)



Durch Acylierung von 1,3-disubstituierten 5-Nitroso-4-alkylamino-uracilen (1–3) werden die entsprechend substituierten 5-Acyloxyimino-4-alkylimino-Derivate (4–19, 21) erhalten. Sie stellen aktivierte Ester dar, die für Acylgruppenübertragungen verwendet werden können.

Studies in the Pyrimidine Series, XXIV¹⁾

1.3-Disubstituted 5-Acyloxyimino-4-alkyliminouracils, a New Group of „Activated Esters“²⁾

Acylation of 1,3-disubstituted 5-nitroso-4-alkylaminouracils (1–3) leads to the corresponding 5-acyloxyimino-4-alkylimino derivatives (4–19, 21). The compounds represent activated esters and can be used for the transfer of acyl groups.



Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Acylierung von 5-Nitroso-4-amino-pyrimidinen³⁾ interessierten uns auch die entsprechend substituierten Uracil-Derivate. Es zeigte sich, daß die intensiv farbigen 5-nitroso-4-alkylamino-1,3-disubstituierten Uracile (1–3) mit Carbonsäureanhydriden bei Temperaturen zwischen 20 und 80° unter Monoacylierung zu farblosen Produkten reagieren. Die Entfärbung, das Fehlen einer nucleophilen Aminogruppe im Ausgangsprodukt (vinylloges Amid-system) und die UV-Spektren der acylierten Derivate, die keinen Uracil-Chromophor mehr, sondern lediglich Endabsorption bei 220 m μ aufweisen, lassen klar erkennen, daß die Acylierungen nicht an der 4-Amino-, sondern an der 5-Nitrosogruppe unter Bildung von 1,3-disubstituierten 5-Acyloxyimino-4-alkylimino-uracilen (4–19) stattgefunden haben. Dieselben Produkte werden erhalten, wenn man an Stelle von Anhydriden aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbon-

*) Neue Anschrift: Fachbereich Chemie, Univ. Konstanz.

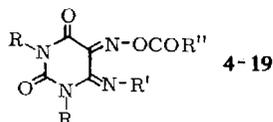
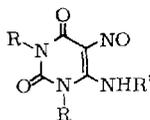
**) Teil der Dissertat. F. E. Kempter, Univ. Stuttgart 1967.

1) XXIII. Mitteil.: J. Mirza, W. Pfeiderer, A. D. Brewer und H. C. S. Wood, J. chem. Soc. [London] C, im Druck.

2) Vorläuf. Mitteil.: W. Pfeiderer und F. E. Kempter, Angew. Chem. 79, 234 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 258 (1967).

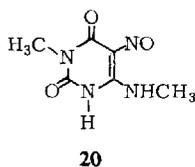
3) F. E. Kempter, H. Rokos und W. Pfeiderer, Chem. Ber. 103, 885 (1970), vorstehend.

säuren in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid in indifferenten Lösungsmitteln, wie etwa Tetrahydrofuran, einsetzt oder die Reaktion mit Acylchloriden und Triäthylamin ebenfalls in Tetrahydrofuran bei Raumtemp. durchführt.

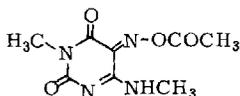


	R	R'
1	CH ₃	CH ₃
2	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
3	C ₆ H ₅	CH ₃

	R	R'	R''
4	CH ₃	CH ₃	CH ₃
5	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
6	CH ₃	CH ₃	C(CH ₃) ₃
7	CH ₃	CH ₃	CH ₂ Cl
8	CH ₃	CH ₃	CH=CH-C ₆ H ₅
9	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₁₁
10	CH ₃	CH ₃	COCH ₃
11	CH ₃	CH ₃	Furyl-(2)
12	CH ₃	CH ₃	Pyridyl-(3)
13	CH ₃	CH ₃	Pyridyl-(4)
14	CH ₃	CH ₃	Thienyl-(2)
15	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
16	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	Furyl-(2)
17	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
18	CH ₃	CH ₃	DL- $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{NH}-\text{Z} \end{array}$
19	CH ₃	CH ₃	DL- $\begin{array}{c} \text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{N}(\text{Pht}) \end{array}$



20



21

Acyliert man das 5-Nitroso-4-methylamino-1-methyl-uracil (**20**) durch Erwärmen mit Acetanhydrid, so findet wiederum Reaktion an der Nitrosogruppe statt. Eine Strukturanalogie zu **4** liegt allerdings in diesem Falle nicht vor, da das Reaktionsprodukt eine ungewöhnlich langwellige Absorptionsbande bei 302 m μ aufweist (**4**: 227 m μ) und demzufolge in der tautomeren Form **21** zu formulieren ist.

Bei ersten orientierenden Versuchen, die neuartigen Reaktionsprodukte für Peptidsynthesen einzusetzen, zeigte sich, daß auch *N*-substituierte Aminosäuren, wie *N*-Benzyloxycarbonyl-DL-phenylalanin oder das *N*-Phthaloyl-DL-phenylalanin, nach der Carbodiimid-Methode zu den entsprechenden Derivaten **18** und **19** eingesetzt werden können.

Die 5-Acyloxyimino-Verbindungen **4**–**19** leiten sich von einer Isonitrosoform – einem Oxim – ab und müssen demzufolge in die Klasse der „aktivierten Ester“ eingereiht werden. Ihre hochliegenden C=O-Frequenzen zwischen 1740 und 1810/cm (Tab.) und ihr Reaktionsverhalten unterstreichen den reaktiven Charakter und stellen die neuartigen Uracil-Derivate den Estern des *N*-Hydroxy-phthalimids⁴⁾,

⁴⁾ G. H. C. Nefkens und G. I. Tesser, J. Amer. chem. Soc. **83**, 1263 (1961); G. H. L. Nefkens, G. I. Tesser und R. I. F. Nivard, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **81**, 683 (1962).

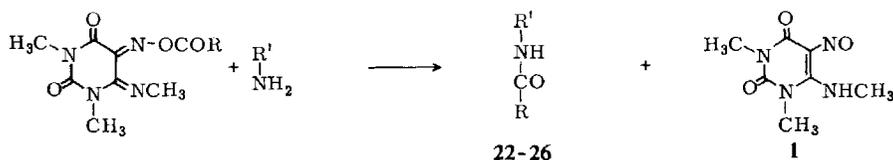
N-Hydroxy-succinimids⁵⁾, den Oximen⁶⁾, Hydroxamsäuren⁷⁾ sowie den Mono-⁸⁾ und disubstituierten Hydroxylaminen⁹⁾ an die Seite.

Weitere Vertreter der heterocyclischen Reihe mit denselben entscheidenden Strukturelementen liegen ferner in den Carbonsäureestern des 2-Hydroxy-¹⁰⁾ und 4-Hydroxy-pyridins¹¹⁾ und des 1-Hydroxy-pyridons-(2)¹²⁾ sowie den entsprechenden Verbindungen der Chinolinreihe^{13, 14)} vor.

CO-Frequenzen der dargestellten „aktivierten Ester“ **4–19** und **21**

	$\nu\text{C}=\text{O}$ [cm^{-1}]	$\nu\text{C}-\text{O}$ [cm^{-1}]	$\nu\text{C}-\text{O}$ [cm^{-1}]
4	1794	10	1749
5	1772	11	1780
6	1780	12	1768
7	1807	13	1785
8	1772	14	1753
9	1786	15	1790
		16	1769
		17	1809
		18	1706
		19	1803
		21	1775

Nucleophile Partner werden durch die dargestellten aktivierten Ester schon unter mildesten Bedingungen acyliert. So reagiert **5** mit DL-1-Phenyl-äthylamin in Tetrahydrofuran bei Raumtemp. zum *N*-[1-Phenyl-äthyl]-benzamid (**22**) unter Rückbildung von **1**. Das schwächer nucleophile Anilin reagiert zum Benzanilid (**23**), während Phenylhydrazin Benzoesäure-phenylhydrazid (**24**) ergibt.



	R	R'		R	R'
5	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	22	C ₆ H ₅	CH ₃ CH(C ₆ H ₅)-
13	Pyridyl-(4)	CH ₃ CH(C ₆ H ₅)-	23	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
		NHC ₆ H ₅	24	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅
			25	Pyridyl-(4)	C ₆ H ₅
			26	Pyridyl-(4)	NHC ₆ H ₅

Die Umsetzungen des 2,6-Dioxo-5-isonicotinoyloxyimino-4-methylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidins (**13**) mit Anilin und Phenylhydrazin zum Isonicotin-

⁵⁾ G. W. Anderson, I. E. Zimmermann und F. M. Callahan, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3039 (1963).

⁶⁾ G. Losse, A. Barth und K. Schatz, Liebigs Ann. Chem. **677**, 185 (1964).

⁷⁾ I. K. Sutherland und D. A. Widdowson, J. chem. Soc. [London] **1964**, 4651.

⁸⁾ S. Bittner, Y. Knobler und M. Frankel, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 95.

⁹⁾ S. M. Beaumont, B. O. Handford, I. H. Jones und G. T. Young, Chem. Commun. **1965**, 53.

¹⁰⁾ F. Cramer, Dtsch. Bundes-Pat. 1203777 (1966), C. A. **64**, 6625 (1966).

¹¹⁾ E. Taschner, B. Rzeszotarska und L. Lubiewska, Liebigs Ann. Chem. **690**, 177 (1965).

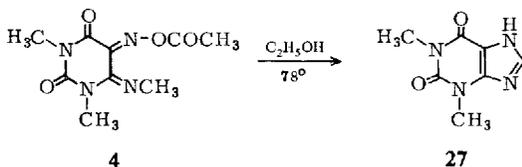
¹²⁾ L. A. Paquette, J. Amer. chem. Soc. **87**, 5186 (1965).

¹³⁾ C. Kaneko, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugaku Zasshi] **79**, 428 (1959).

¹⁴⁾ A. Okta und E. Ochiai, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] **10**, 1260 (1962).

säure-anilid (25) und Isonicotinsäure-[2-phenyl-hydrazid] (26) unterstreichen die allgemeine Verwendbarkeit der neuartigen Uracil-Derivate für Acylübertragungen.

In wäßriger Lösung hydrolysieren die Acyloxyimino-Verbindungen schon bei Raumtemp. rasch. Die Reaktion mit Alkoholen läuft dagegen bei ca. 20° nur sehr langsam und unvollständig ab. Bei erhöhter Temperatur tritt als Konkurrenzreaktion die aus der 5-Nitroso-4-alkylamino-1.3-dimethyl-uracil-Reihe¹⁵⁾ bekannte Imidazolringbildung ein; aus 4 entsteht Theophyllin (27).



Dieselbe Reaktion findet auch beim trockenen Erhitzen der „aktivierten Ester“ statt und ist der Grund dafür, daß sich die Schmelzpunkte dieser Verbindungen mitunter nicht exakt bestimmen lassen.

Für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. H. Bredereck recht herzlich.

Beschreibung der Versuche

2.6-Dioxo-5-acetoxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (4)

a) 2.0 g 5-Nitroso-4-methylamino-1.3-dimethyl-uracil (1)¹⁶⁾ werden in 3 ccm Acetanhydrid und 7 ccm absol. Tetrahydrofuran auf 40° bis zur Entfärbung erhitzt. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert, versetzt dann mit 20 ccm absol. Äther und stellt über Nacht in den Kühlschrank. Die farblosen Kristalle (1.9 g) werden gesammelt und durch Lösen in wenig Chloroform und Zugabe von absol. Äther umkristallisiert. Ausb. 1.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 116–117°, ab 120° erneutes Erstarren.

b) 2.0 g 1 und 2.1 g Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ccm Tetrahydrofuran werden mit 0.65 g Essigsäure 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man saugt vom Dicyclohexylharnstoff ab, zieht das Lösungsmittel ab und behandelt den Rückstand mit 20 ccm Äther. Die Kristalle (2 g vom Schmp. 114–115°) werden gesammelt, mit 20 g Seesand vermischt und im kleinen Soxhlet 2 Tage mit Äther extrahiert. Die abgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Ausb. 1.7 g farblose Kristalle vom Schmp. 116–117°, ab 120° Erstarren.

UV (CH₃OH): λ_{max} 227 mμ (log ε 3.93).

C₉H₁₂N₄O₄ (240.2) Bcr. C 45.00 H 5.04 N 23.33 Gef. C 44.75 H 4.86 N 23.63

2.6-Dioxo-5-benzoyloxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (5)

a) 2.0 g 1 und 2.1 g Dicyclohexylcarbodiimid werden in 50 ccm Tetrahydrofuran mit 1.22 g Benzoesäure über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Das Filtrat wird zur Trockne eingedunstet und der Rückstand mit 15 ccm absol. Äther behandelt. Der Niederschlag gibt aus 250 ccm Isopropylalkohol und 25 ccm Tetrahydrofuran 2.2 g farblose Kristalle, ab 120° Sintern unter Ringschluß.

¹⁵⁾ H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann. Chem. **691**, 142 (1966).

¹⁶⁾ W. Pfeleiderer und K.-H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. **612**, 158 (1958).

b) Zu 6.0 g **1** und 3.3 g *Triäthylamin* in 80 ccm absol. Tetrahydrofuran werden unter Rühren 4.2 g *Benzoylchlorid* in 20 ccm Tetrahydrofuran getropft. Vom gebildeten Triäthylaminhydrochlorid wird nach Entfärbung der Lösung abgesaugt, dann zur Trockne eingengt, mit Äther behandelt und der Niederschlag durch Lösen in 30 ccm Chloroform und Zugabe von 70 ccm absol. Äther zur warmen Lösung umkristallisiert. Ausb. 6.8 g farblose Kristalle, ab 120° Sintern unter Ringschluß.

$C_{14}H_{14}N_4O_4$ (302.3) Ber. C 55.62 H 4.67 N 18.57 Gef. C 55.55 H 4.78 N 18.70

2.6-Dioxo-5-pivaloyloxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (**6**): 2.0 g **1** und 2.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 50 ccm absol. Äther werden mit 1.03 g *Pivalinsäure* 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen des Filtrats auf ca. 10 ccm wird unter Anreiben in flüssigem Stickstoff gekühlt und der Niederschlag (1.9 g) aus wenig Äther umkristallisiert. Ausb. 1.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 83—84°.

$C_{12}H_{18}N_4O_4$ (282.3) Ber. C 51.05 H 6.43 N 19.85 Gef. C 51.12 H 6.15 N 20.10

2.6-Dioxo-5-chloroacetoxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (**7**): 2.0 g **1** und 2.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 30 ccm Tetrahydrofuran und 20 ccm absol. Äther werden mit 2.1 g *Chloressigsäure* 30 Min. bei Raumtemp. gerührt. Nach Absaugen und Einengen aus wenig Äther 1.4 g farblose Kristalle vom Schmp. 116—117°.

$C_9H_{11}ClN_4O_4$ (274.7) Ber. C 39.40 H 4.04 Cl 12.91 N 20.42
Gef. C 39.73 H 4.30 Cl 13.38 N 20.18

2.6-Dioxo-5-cinnamoyloxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (**8**): 1.0 g **1** und 1.05 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 30 ccm absol. Tetrahydrofuran werden mit 0.75 g *Zimtsäure* über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Absaugen, Einengen, Behandeln des Rückstands mit 10 ccm Äther, Absaugen (1.4 g) und Umkristallisieren aus Diisopropyläther/Tetrahydrofuran gibt 1.0 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 120°.

$C_{16}H_{16}N_4O_4$ (328.3) Ber. C 58.33 H 4.91 N 17.07 Gef. C 58.77 H 4.96 N 17.07

2.6-Dioxo-5-cyclohexylcarbonyloxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (**9**): 1.00 g **1** und 1.05 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 40 ccm absol. Tetrahydrofuran werden mit 0.65 g *Cyclohexancarbonsäure* 24 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Das Filtrat wird eingengt, die Lösung des Rückstands in 10 ccm absol. Äther mehrere Tage im Tiefkühlschrank aufbewahrt, der Niederschlag abgesaugt (1.1 g) und erneut aus Äther umkristallisiert. Ausb. 0.75 g farblose Kristalle vom Schmp. 99—101°.

$C_{14}H_{20}N_4O_4$ (308.5) Ber. C 54.53 H 6.54 N 18.17 Gef. C 54.63 H 6.70 N 18.09

2.6-Dioxo-5-pyruvoyloxyimino-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (**10**): 2.0 g **1** und 2.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 50 ccm Tetrahydrofuran werden mit 0.9 g frisch dest. *Brenztraubensäure* 40 Tage bei Raumtemp. bis zur Entfärbung gerührt. Das Filtrat wird zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Äther behandelt, der Niederschlag abgesaugt (1.8 g) und dreimal aus Chloroform/Äther umkristallisiert. Ausb. 0.3 g farblose Kristalle vom Schmp. 176° (Zers.).

$C_{10}H_{12}N_4O_5$ (268.2) Ber. C 44.78 H 4.51 N 20.89 Gef. C 44.79 H 4.41 N 21.16

2.6-Dioxo-5-[furoyl-(2)-oxyimino]-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydropyrimidin (**11**): 2.0 g **1** und 2.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran werden mit 1.15 g *Furan-carbonsäure-(2)* 48 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung wie vorstehend. Aus 50 ccm Essigester 1.7 g farblose Kristalle vom Schmp. 148—150°.

$C_{12}H_{12}N_4O_5$ (292.2) Ber. C 49.31 H 4.14 N 19.17 Gef. C 49.05 H 4.13 N 19.12

2,6-Dioxo-5-nicotinoyloxyimino-4-methylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin (12): 1.5 g **1** werden in 100 ccm Tetrahydrofuran mit 0.95 g *Nicotinsäure* und 1.57 g *Dicyclohexylcarbodiimid* versetzt. Nach 24 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wird analog **10** aufgearbeitet. Nach Lösen in 5 ccm Chloroform und Zugabe von 50 ccm absol. Äther 1.4 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 120°.

$C_{13}H_{13}N_5O_4$ (303.3) Ber. C 51.48 H 4.31 N 23.10 Gef. C 51.31 H 4.30 N 23.13

2,6-Dioxo-5-isonicotinoyloxyimino-4-methylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin (13): Wie vorstehend mit 0.95 g *Isonicotinsäure*. Umkristallisation des Rohproduktes (2.1 g) durch Lösen in 20 ccm Chloroform und Zugabe von 30 ccm absol. Äther zur warmen Lösung. Ausb. 1.55 g farblose Kristalle vom Schmp. ab 120°.

$C_{13}H_{13}N_5O_4$ (303.3) Ber. C 51.48 H 4.31 N 23.10 Gef. C 51.46 H 4.19 N 23.56

2,6-Dioxo-5-[thenoyl-(2)-oxyimino]-4-methylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin (14): 1.0 g **1** wird in 50 ccm Tetrahydrofuran mit 1.05 g *Dicyclohexylcarbodiimid* und 0.65 g *Thiophen-carbonsäure-(2)* versetzt. Nach 36 Stdn. Rühren bei Raumtemp. wird das Filtrat eingeengt, der Rückstand mit Äther behandelt und der Niederschlag (1.4 g) in 10 ccm Chloroform gelöst. Schnelle Zugabe von 40 ccm Äther gibt 1.0 g gelbliche Kristalle vom Schmp. ab 120°.

$C_{12}H_{12}N_4O_4S$ (308.3) Ber. C 46.75 H 3.92 N 18.17 S 10.38
Gef. C 46.92 H 3.77 N 17.93 S 10.73

2,6-Dioxo-5-acetoxymino-4-isopropylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin (15): 2.26 g *5-Nitroso-4-isopropylamino-1,3-dimethyl-uracil (2)*¹⁷⁾ und 2.1 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 50 ccm absol. Äther werden mit 0.66 g *Essigsäure* versetzt und bis zur Entfärbung bei Raumtemp. gerührt. Das Filtrat wird eingeengt, die Lösung des Rückstands in 10 ccm Äther im CO₂/Methanol-Bad gekühlt, der Niederschlag abgesaugt und erneut aus wenig Äther umkristallisiert. Ausb. 1.10 g farblose Kristalle vom Schmp. 63°.

$C_{11}H_{16}N_4O_4$ (268.3) Ber. C 49.25 H 6.01 N 20.89 Gef. C 48.81 H 6.17 N 21.25

2,6-Dioxo-5-[furoyl-(2)-oxyimino]-4-isopropylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin (16): 1.13 g **2**, 1.05 g *Dicyclohexylcarbodiimid* und 0.57 g *Furan-carbonsäure-(2)* werden wie vorstehend in 30 ccm Tetrahydrofuran umgesetzt. Lösen in 3 ccm Chloroform, Zugabe von 6 ccm Äther und starkes Kühlen liefert 0.90 g farblose Kristalle vom Schmp. 88°.

$C_{14}H_{16}N_4O_5$ (320.3) Ber. C 52.49 H 5.04 N 17.49 Gef. C 52.63 H 5.03 N 17.24

2,6-Dioxo-5-acetoxymino-4-methylimino-1,3-diphenyl-hexahydropyrimidin (17): 1.0 g *5-Nitroso-4-methylamino-1,3-diphenyl-uracil (3)*¹⁸⁾ wird in 4 ccm *Acetanhydrid* bis zur vollständigen Lösung auf 80° erhitzt. Nach Abkühlen setzt man etwas Äther zu, bewahrt über Nacht im Kühlschrank auf, saugt ab (0.8 g) und kristallisiert aus 10 ccm Methyläthylketon um. Ausb. 0.6 g farblose Kristalle vom Schmp. 172°.

$C_{19}H_{16}N_4O_4$ (364.3) Ber. C 62.63 H 4.43 N 15.38 Gef. C 62.93 H 4.79 N 15.58

2,6-Dioxo-5-[N-benzoyloxycarbonyl-DL-phenylalanyloxyimino]-4-methylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin (18): 1.0 g **1** und 1.05 g *Dicyclohexylcarbodiimid* in 40 ccm Tetrahydrofuran werden mit 1.5 g *N-Benzoyloxycarbonyl-DL-phenylalanin* 8 Tage bei Raumtemp. gerührt. Nach Stehenlassen im Tiefkühlschrank über Nacht wird das Filtrat zur Trockne eingeengt,

¹⁷⁾ H. Goldner, G. Dietz und E. Carstens, Liebigs Ann. Chem. **692**, 134 (1966).

¹⁸⁾ H. Fuchs, Dissertat., Univ. Stuttgart 1967.

der Rückstand in 10 ccm Chloroform aufgenommen und warm mit 30 ccm Äther versetzt. Nach 2 Tagen im Tiefkühlschrank wird abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausb. 2.0 g farblose Kristalle vom Schmp. 194–195°.

$C_{24}H_{25}N_5O_6$ (479.5) Ber. C 60.12 H 5.26 N 14.61 Gef. C 60.02 H 5.30 N 14.61

2.6-Dioxo-5-[*N*-phthaloyl-*DL*-phenylalanyloxyimino]-4-methylimino-1.3-dimethyl-hexahydro-pyrimidin (**19**): Wie vorstehend mit 1.5 g *N*-Phthaloyl-*DL*-phenylalanin nach 3 Tagen Rühren bei Raumtemp., aus 10 ccm Chloroform und 50 ccm Äther 1.95 g farblose Kristalle vom Schmp. 133–134°.

$C_{24}H_{21}N_5O_6$ (475.4) Ber. C 60.62 H 4.45 N 14.73 Gef. C 60.14 H 4.45 N 14.65

4-Methylamino-2.6-dioxo-5-acetoxymino-1-methyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyrimidin (**21**): 0.90 g 5-Nitroso-4-methylamino-1-methyl-uracil (**20**)¹⁹⁾ werden in 25 ccm Acetanhydrid 24 Stdn. unter Rühren auf 60° erhitzt. Man versetzt mit Aktivkohle, filtriert und engt zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Äther behandelt und bleibt mehrere Tage im Kühlschrank stehen. Nach Absaugen und zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform/Äther Ausb. 0.65 g gelbliche Kristalle vom Schmp. ab 160° (Zers.).

UV (CHCl₃): λ_{\max} 302 m μ (log ϵ 4.2).

$C_8H_{10}N_4O_4$ (226.2) Ber. C 42.48 H 4.46 N 24.77 Gef. C 42.10 H 4.45 N 24.71

DL-Benzoessäure-[1-phenyl-äthylamid] (**22**): 1.5 g **5** werden in 40 ccm Tetrahydrofuran mit 0.6 g *DL*-1-Phenyl-äthylamin über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach 2 Stdn. Reaktionsdauer setzt man 80 ccm Äther zu, saugt nach beendeter Reaktion die gebildete Nitrosoverbindung **1** ab (0.9 g), engt zur Trockne ein und erwärmt den Rückstand zur Entfernung von restlichem **1** mit wenig Wasser. Absaugen und Umkristallisieren des Rückstands aus Petroläther/wenig Essigester ergibt 0.8 g farblose Kristalle vom Schmp. 120.5° (Lit.²⁰⁾; 121°).

Benzoessäure-anilid (**23**): Aus 2.0 g **5** und 0.55 g Anilin in 40 ccm Tetrahydrofuran wie vorstehend in 2 Tagen. Aus 50proz. Äthanol 1.0 g farblose Kristalle vom Schmp. 161–162° (Lit.²¹); 162°).

Benzoessäure-[2-phenyl-hydrazid] (**24**): Wie bei **22** aus 3.0 g **5** und 1.1 g frisch dest. Phenylhydrazin in 40 ccm Tetrahydrofuran durch 1 tägige Reaktionsdauer. Aus 50proz. Äthanol 1.2 g farblose Kristalle vom Schmp. 168–169° (Lit.²²); 168°).

Isonicotinsäure-anilid (**25**): 1.50 g **13** und 0.50 g frisch dest. Anilin werden bei Raumtemp. in 50 ccm Tetrahydrofuran gerührt. Nach 6 Stdn. setzt man 50 ccm absol. Äther zu, rührt dann insgesamt 3 Tage und saugt nach beendeter Reaktion **1** ab. Einengen und Umkristallisieren des Rückstands aus wäbr. Äthanol mit Aktivkohle liefert 0.75 g farblose Kristalle vom Schmp. 172–173° (Lit.²³); 170–172°).

Isonicotinsäure-[2-phenyl-hydrazid] (**26**): Wie vorstehend aus 1.5 g **13** und 0.55 g Phenylhydrazin in 50 ccm Tetrahydrofuran durch 1 tägige Reaktionszeit. Aus Wasser Ausb. 0.65 g farblose Kristalle vom Schmp. 182–184° (Lit.²⁴); 185–186°).

¹⁹⁾ G. Nübel und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **95**, 1605 (1962).

²⁰⁾ M. Kann und I. Tafel, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2308 (1894).

²¹⁾ H. Franzen, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2465 (1909).

²²⁾ E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **190**, 130 (1877).

²³⁾ D. E. Miller, G. L. Ilover, J. R. Dunn und I. W. Gates, J. org. Chemistry **22**, 664 (1954).

²⁴⁾ W. L. Yale, K. Losse, I. Martin, M. Holsing, F. M. Perry und I. Bernstein, J. Amer. chem. Soc. **75**, 1933 (1953).

Hydrolyse des 2,6-Dioxo-5-acetoxymino-4-methylimino-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidins (4) zu 1: 0.60 g **4** werden in 10 ccm Tetrahydrofuran und 10 ccm *Wasser* aufgeschlämmt und 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Man engt ohne Erwärmen im Rotationsverdampfer zur Trockne ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol/Äther um. Ausb. 0.42 g violettrote Kristalle vom Schmp. 147–148° (Zers.) (Lit.¹⁶⁾; 148–150°, Zers.).

Theophyllin (27): 1.0 g **4** wird in 20 ccm absol. *Äthanol* 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Einengen zur Trockne und Umkristallisieren des Rückstands aus wenig *Wasser* mit Aktivkohle Ausb. 0.5 g farblose Kristalle vom Schmp. 268–270° (Lit.²⁵⁾; 269°).

²⁵⁾ H. Bredereck, I. Hennig, W. Pfeleiderer und G. Weber, Chem. Ber. **86**, 333 (1953).