

Lilly Capuano, Mechthild Welter und Rita Zander

Heterocyclisierungen, V¹⁾

Synthese von Thieno-, Tetrahydrobenzothieno-, Pyrazolo-, Triazolo- und Pyrido-pyrimidinen sowie Naphth- und Thienoxazinen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 27. Mai 1969)

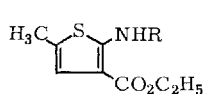
Die Amino-carbonsäureester des Thiophens, Tetrahydrobenzothiophens, Pyrazols, Triazols und Pyridins **1a**, **3a**, **5b**, **c**, **8**, **11a** und **12a** bilden mit Isocyanaten in Gegenwart von Triäthylamin oder alkoholischer Kalilauge Harnstoffe (**1b**, **c**, **3b**, **11b** und **12b**) bzw. Carbamoylimino-Derivate (**7a**, **b**, **9**), die mit wäßriger Natronlauge zu den kondensierten Pyrimidinen **2a**, **b**, **4**, **6a**, **b**, **10**, **13** und **14** cyclisieren. Die für **7a** in der Literatur geführte „Biuret“-Formel **5e** wird widerlegt. — Die Ester der Hydroxynaphthoesäuren (**17a**, **18a**) reagieren in Gegenwart von Diazomethan mit Phenylisocyanat zu den Urethanen **17b**, **18b**, mit Methylisocyanat zu den Naphthoxazinen **21**, **22**; die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt mit steigender Chelat-Stabilität ab. 4-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen (**23a**) liefert unter diesen Bedingungen nur die Urethane **23b**, **c**; **23b** cyclisiert jedoch mit Hilfe von alkoholischer Kalilauge zu dem bisher noch unbekanntem Thieno[3.4-*e*]-1.3-oxazin-System **24**.

In früheren Mitteilungen wurde eine Reihe von Heterocyclisierungen durch katalytischen Einbau von Isocyanaten zwischen eine aromatische Hydroxy-, Amino- bzw. Hydroxyaminogruppe und ein *ortho*-ständiges Ester-Carbonyl beschrieben¹⁾. Im folgenden berichten wir über den Einfluß von π -Elektronen-Überschuß- bzw. -Mangel-Systemen und der Chelatisierung auf die Heterocyclisierung H-aktiver Ester mit Isocyanaten.

Von den Amino-carbonsäureestern der π -Elektronenüberschuß-Heteroaromaten-Reihe war infolge der Wechselwirkung mit dem elektronenspendenden Heteroatom gesteigerte Nucleophilie der protonaktiven Gruppe, dagegen Abschwächung der Elektrophilie des Ester-Carbonyls zu erwarten; dies müßte sich in der leichten Addition von Isocyanaten, jedoch erschwerten Cyclisierung der gebildeten Addukte äußern. Erwartungsgemäß reagiert 2-Amino-5-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen (**1a**) mit Methylisocyanat und Phenylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin bei Raumtemperatur schnell, jedoch nur unter Bildung der bisher noch nicht beschriebenen Harnstoffe **1b**, **c**. Ihre Cyclisierung zu den noch unbekanntem Thieno-[2.3-*d*]pyrimidin-Derivaten **2a**, **b** gelang indessen durch kurzes Erhitzen mit wäßriger

¹⁾ IV. Mittel.: L. Capuano und W. Ebner, Chem. Ber. 102, 1480 (1969).

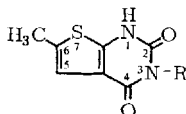
Natronlauge. Die Struktur von **2b** wurde durch das NMR-Spektrum (in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)²⁾ begründet, das außer einem aromatischen Multipllett um $\delta = 7.40$ ppm CH_3 -, CH - und NH -Singulets bei 2.36, 6.86 und 12.09 ppm aufweist.



1a: R = H

b: R = CO-NHCH₃

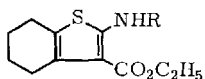
c: R = CO-NHC₆H₅



2a: R = CH₃

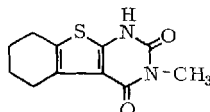
b: R = C₆H₅

2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiophen (**3a**) bildet analog mit Methylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin oder Spuren alkoholischer Kalilauge bei Raumtemperatur das Additionsprodukt **3b**, das mit wäßriger Natronlauge in der Hitze zum Tetrahydro-benzothieno[2.3-*d*]pyrimidin-Derivat **4** cyclisiert. Dieses ist im IR-Spektrum (KBr) durch eine NH-Bande bei 3145 und zwei CO-Banden bei 1724 und 1664/cm charakterisiert. Im NMR-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) zeigt es ein NH-Proton bei $\delta = 11.72$, 3 NCH_3 -Protonen bei 3.20, 4 CH -Protonen um 2.71 und 4 CH -Protonen bei 1.80 ppm. Bisher sind nur *Mono-oxo*-Derivate des Thieno- und Tetrahydro-benzothieno[2.3-*d*]pyrimidins bekannt^{3,4)}.



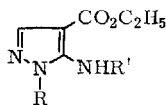
3a: R = H

b: R = CO-NHCH₃



4

3-Amino-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (**5a**) addiert Methylisocyanat bereits ohne Katalysator offenbar am Ringstickstoff, denn das dünn-schichtchromatographisch einheitliche Produkt⁵⁾ zeigt im Gegensatz zu **5a** und analog den in 2-Stellung substituierten Pyrazolen **5b, c** keine FeCl_3 -Reaktion. Es ließ sich indessen experimentell nicht entscheiden, welcher der beiden Ringstickstoffe carbamoyliert wird: möglicherweise wird das 2-Carbamoyl-Derivat **5d** durch die unmittelbare Nachbarschaft der exocyclischen Aminogruppe begünstigt und durch Brückenbildung stabilisiert.



	R	R'
5a	H	H
b	CH ₃	H
c	C ₆ H ₅	H
d	CO-NHCH ₃	H
e	CH ₃	CO-NCH ₃ -CO-NHCH ₃

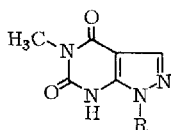
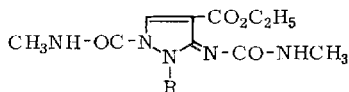
²⁾ Tetramethylsilan als innerer Standard.

³⁾ M. Robba und J. M. Lecomte, C. R. hebdomadaire des Séances Acad. Sci., Ser. C. **264** (2), 207 (1967); All-Union Scientific-Research Chemical-Pharmaceutical Institute (Erf. V. J. Shvedov, V. K. Ryzhkova und A. N. Grinev) Sowjet. Pat. 179323 (Feb. 8, 1966), C. A. **65**, 2278f (1966).

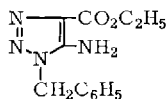
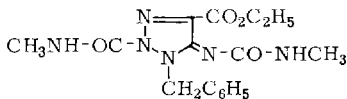
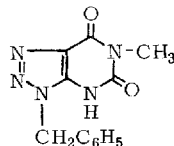
⁴⁾ K. Gewalt und G. Neumann, Chem. Ber. **101**, 1933 (1968).

⁵⁾ Auf DC-Karten Riedel 37 350 SI F mit Chloroform oder Benzol.

Die Carbamoylierung der exocyclischen Aminogruppe in dieser Reihe erfolgt dagegen nur mit Hilfe eines Katalysators: *Druey* und Mitarbb.⁶⁾ fanden, daß 3-Amino-2-methyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (**5b**) nach mehrstündigem Erhitzen mit Methylisocyanat und Triäthylamin im Einschlußrohr 2 Moll. Isocyanat anlagert; das gebildete Addukt formulierten sie als „Biuret“ **5e**. Es läßt sich mit Natronlauge unter Abspaltung eines Mol. Isocyanat zum Isopurin **6a** cyclisieren. Wir stellten jedoch fest, daß die Biuret-Struktur für das Produkt von *Druey* nicht gerechtfertigt ist, denn das NMR-Spektrum (CDCl₃) von authent. „**5e**“ zeigt außer einem Äthyltriplett und -quartett bei $\delta = 1.28$ und 4.23 ppm, einem CH-Proton bei 7.83 und 2 NH-Protonen um 7.1 ppm, die mit der Biuret-Formel vereinbar sind, ein NCH₃-Dublett von 6 Protonen bei 2.84 ppm ($J = 4.5$ Hz) und ein NCH₃-Singulett von 3 Protonen bei 3.68 ppm entsprechend zwei sekundären und nur einer tertiären NCH₃-Gruppe; diesen Befunden wird Formel **7a** eines 3-Imino- Δ^4 -pyrazolins gerecht, die auch die leichte Abspaltbarkeit des — am Ringstickstoff gebundenen — Isocyanats erklärt. Ähnlich erhielten wir bei der Reaktion des 2-Phenyl-pyrazol-Derivats **5c** mit Methylisocyanat in Gegenwart von Triäthylamin oder äthanolischer Kalilauge das Imino- Δ^4 -pyrazolin **7b**, dessen Struktur ebenfalls durch das NMR-Spektrum (CDCl₃) begründet wurde: es zeigt außer 5 aromatischen Protonen um $\delta = 7.43$ ppm in völliger Analogie zu **7a** ein Äthyl-triplett und -quartett bei 1.30 und 4.27 , ein CH-Proton bei 7.98 , 2 NH-Protonen um 7.07 und ein NCH₃-Dublett von 6 Protonen bei 2.75 ppm ($J = 4.5$ Hz), entsprechend 2 sekundären NCH₃-Gruppen, während ein tertiäres NCH₃-Signal fehlt. Durch vorsichtige Behandlung von **7b** mit wäßriger Natronlauge erhielten wir das noch nicht beschriebene Isopurin **6b**.

**6a, b****a:** R = CH₃**b:** R = C₆H₅**7a, b**

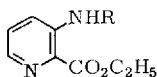
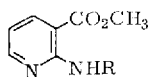
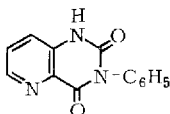
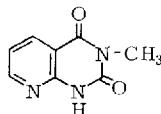
Auch 5-Amino-1-benzyl-4-äthoxycarbonyl-1*H*- ν -triazol (**8**) addiert bei Raumtemperatur in Gegenwart von Spuren äthanolischer Kalilauge 2 Moll. Methylisocyanat, jedoch wegen der geringen π -Elektronen-Bereitschaft des Triazolkerns langsamer als **5b, c**. Das bisher noch nicht beschriebene **9** hat ähnliche Struktur wie **7a, b**, wie aus dem NMR-Spektrum (CDCl₃) hervorgeht: dieses zeigt ein Äthyltriplett und -quartett sowie ein CH₂-Singulett bei $\delta = 1.23$, 4.20 und 5.36 ppm im Flächenverhältnis 3 : 2 : 2; ein Multiplett von 7 Protonen um 7.37 ppm entsprechend den

**8****9****10**

⁶⁾ P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm und J. Druey, Helv. chim. Acta **42**, 349 (1959).

Phenyl- und NH-Protonen und ein Dublett von 6 NCH₃-Protonen bei 2.74 ppm ($J = 4.5$ Hz). **9** cyclisiert mit Natronlauge quantitativ zum 8-Aza-purin-Derivat **10**⁷⁾.

In der Pyridinreihe erfolgt die spontane sowie die basenkatalysierte Reaktion der Amino-carbonsäure-ester mit Isocyanaten ausschließlich am exocyclischen Stickstoff unter Bildung der offenkettigen Addukte: 3-Amino-picolinsäure-äthylester (**11a**) liefert in Gegenwart von Spuren alkoholischer Kalilauge mit Phenylisocyanat das Harnstoff-Derivat **11b**, das bereits beim Umkristallisieren des durch Spuren Base verunreinigten Rohproduktes aus Äthanol zu dem noch nicht bekannten Pyrido[3.2-*d*]-pyrimidin-Derivat **13** cyclisiert. 2-Amino-nicotinsäure-methylester (**12a**) bildet mit Phenylisocyanat bereits ohne Katalysator **12b**; mit Methylisocyanat in Gegenwart von äthanolischer Kalilauge wurde das Pyrido[2.3-*d*]pyrimidin-Derivat **14** gewonnen.

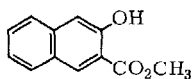
**11a:** R = H**b:** R = CO-NHC₆H₅**12a:** R = H**b:** R = CO-NHC₆H₅**13****14**

Eine besondere Rolle kommt in der Reihe der Hydroxy-carbonsäure-ester der Chelatisierung zu, da diese sowohl die Nucleophilie der Hydroxylgruppe als auch die Elektrophilie des Ester-Carbonyls herabsetzt. Eine frühere Untersuchung⁸⁾ hatte ergeben, daß die diazomethan-katalysierte Reaktion von 3-Hydroxy-naphthoesäure-(2)-methylester (**15**) mit Methylisocyanat zum Naphthoxazin **19** leichter erfolgt als die des stärker chelatisierten Salicylsäure-methylesters (**16**) zum Benzoxazin **20**. Wir setzten nun auch die Methylester der 2-Hydroxy-naphthoesäure-(1) und 1-Hydroxy-naphthoesäure-(2) (**17a** bzw. **18a**) mit Methylisocyanat in Gegenwart von Diazomethan um und erhielten die bisher noch nicht beschriebenen 1*H*-Naphth[1.2-*e*]- und 2*H*-Naphth[2.1-*e*][1.3]oxazine **21** bzw. **22**. In der Reihe der 1*H*-Naphth[1.2-*e*][1.3]-oxazine sind bisher noch keine Dioxo-Derivate bekannt. Die für die quantitative Heterocyclisierung benötigte Zeit nimmt in der Reihenfolge **15**, **16**, **17a**, **18a** mit steigender Chelatstabilität zu⁹⁾ (siehe Tab.). Mit Phenylisocyanat und Diazomethan bilden **17a** und **18a** analog **15** und **16**⁸⁾ nur die Urethane **17b** bzw. **18b**, die bisher noch nicht beschrieben sind.

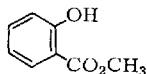
⁷⁾ G. Nübel und W. Pfeiderer, Chem. Ber. **98**, 1060 (1965). Herrn Prof. Dr. W. Pfeiderer (Konstanz) danken wir bestens für die freundliche Überlassung einer Probe von authent. **10**.

⁸⁾ L. Capuano und M. Zander, Chem. Ber. **99**, 3085 (1966).

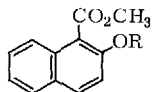
⁹⁾ Siehe hierzu J. M. Hunsberger, J. Amer. chem. Soc. **72**, 5626 (1950). Der Autor setzt jedoch die Chelatstabilität von **17a** und **18a** gleich.



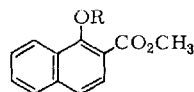
15



16



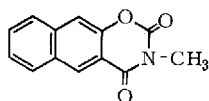
17a, b



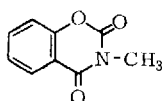
18a, b

a: R = H

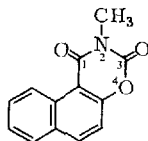
b: R = CO-NHC6H5



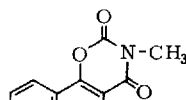
19



20

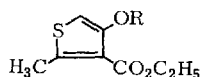


21

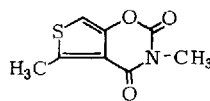
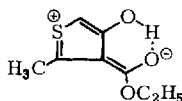


22

Beim 4-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen (**23a**) liegt ein Fall „zwitterionischer“ Chelatisierung vor¹⁰), und trotz des elektronenspendenden Heteroatoms führt die Reaktion mit Isocyanaten in Gegenwart von Diazomethan ähnlich wie mit Triäthylamin nur zu den Urethanen **23b, c**. Die Cyclisierung von **23b** erfolgt jedoch mit äthanolischer Kalilauge zum Thieno[3.4-*e*]-1.3-oxazin **24**, dessen Ringsystem in der Literatur noch nicht geführt ist. Seine Konstitution wurde durch IR-Spektrum (KBr) (2 CO-Banden bei 1748 und 1695/cm) und NMR-Spektrum ((CD₃)₂SO) (3 Singulets bei $\delta = 2.83, 3.39$ und 6.65 ppm im Flächenverhältnis 3:3:1, entsprechend CCH₃, NCH₃ und CH) begründet.



23a



24

23a: R = H

b: R = CO-NHCH₃c: R = CO-NHC₆H₅

Reaktion der Hydroxy-carbonsäure-ester mit CH₃NCO (1.2 Mol-Äquiv.) in Gegenwart von CH₂N₂ (0.1 Mol-Äquiv.) (25°)

Ester	Produkt	Reaktionsdauer
3-Hydroxy-naphthoesäure-(2)-methylester (15) ⁸⁾	19	1 Min.
Salicylsäure-methylester (16) ⁸⁾	20	12 Min.
2-Hydroxy-naphthoesäure-(1)-methylester (17a)	21	25 Min.
1-Hydroxy-naphthoesäure-(2)-methylester (18a)	22	45 Min
4-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen (23a)	24	4 Stdn.

¹⁰⁾ Siehe F. Arndt und L. Capuano, Istanbul Üniv. Fen. Fak. Mecmuasi [Rev. Fac. Sci. Univ. Istanbul] (C) **10**, 253 (1955).

Für die Förderung unserer Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. B. Eistert und dem *Fonds der Chemischen Industrie*. Dem *Ministerium für Kultus, Unterricht und Volksbildung des Saarlandes* gilt unser besonderer Dank für die Gewährung eines Forschungsstipendiums an M. Welter. Ferner danken wir den Herren Dr. H. Hahn, Dr. H. Dürr und J. Müller für die Spektren und den Herren Dipl.-Chem. K. Schäfer und Dipl.-Chem. G. Humme für die Elementaranalysen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden im Heizblock bestimmt und sind unkorrigiert. Die Elementaranalysen wurden nach *Walisch*¹¹⁾ ausgeführt.

N-Methyl-N'-[5-methyl-3-äthoxycarbonyl-thienyl-(2)]-harnstoff (1b): Die Mischung von 1.0 g *2-Amino-5-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen (1a)* und 1.0 g *Methylisocyanat* wurde mit 3 Tropfen *Triäthylamin* versetzt, wobei **1a** in Lösung ging. Nach 7–8 Stdn. hatte sich 1.0 g (76%) **1b** ausgeschieden, das von überschüss. Methylisocyanat befreit, mit Petroläther/Äther (2:1) verrieben und abgesaugt wurde. Aus Benzol/Petroläther nahezu farblose, schwach lauchartig riechende Kristalle vom Schmp. 118–119°.

$C_{10}H_{14}N_2O_3S$ (242.3) Ber. C 49.57 H 5.82 N 11.56 l OC_2H_5 18.60
Gef. C 49.4 H 5.88 N 11.5 OC_2H_5 18.5

N-Phenyl-N'-[5-methyl-3-äthoxycarbonyl-thienyl-(2)]-harnstoff (1c): Die Mischung von 600 mg **1a** und 600 mg *Phenylisocyanat* wurde mit 3 Tropfen *Triäthylamin* versetzt, wobei **1a** sich unter Erwärmung auflöste und das Gemisch eine gelbe, glasige Konsistenz annahm. Nach 2 Stdn. wurde das Reaktionsgemisch durch Verreiben mit wenig Äther kristallisiert und abgesaugt. Ausb. 800 mg (81%), aus Benzol Schmp. 140°, knoblauchartiger Geruch.

$C_{15}H_{16}N_2O_3S$ (304.3) Ber. C 59.19 H 5.30 N 9.20 l OC_2H_5 14.80
Gef. C 59.7 H 5.35 N 9.5 OC_2H_5 14.9

2,4-Dioxo-3,6-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-thieno[2,3-d]pyrimidin (2a): 470 mg **1b** wurden mit 5 ccm *2n NaOH* 5–10 Min. gekocht, die etwas trübe Lösung mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, filtriert und mit ca. 1 ccm Eisessig neutralisiert. Der farblose Niederschlag von 380 mg (quantitat.) **2a** wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 278°.

$C_8H_8N_2O_2S$ (196.2) Ber. C 48.97 H 4.11 N 14.28 Gef. C 48.8 H 4.05 N 14.2

2,4-Dioxo-6-methyl-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-thieno[2,3-d]pyrimidin (2b): 650 mg **1c** wurden mit 10 ccm *2n NaOH* 10 Min. gekocht, wobei **1c** sich auflöste; die mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnte, wenn nötig filtrirte Lösung wurde mit ca. 3 ccm Eisessig neutralisiert, der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 550 mg (quantitat.), Schmp. (aus Äthanol) 295°.

$C_{13}H_{10}N_2O_2S$ (258.3) Ber. C 60.45 H 3.90 N 10.84 Gef. C 60.6 H 3.89 N 10.5

N-Methyl-N'-[3-äthoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiényl-(2)]-harnstoff (3b): Die Mischung von 1.1 g *2-Amino-3-äthoxycarbonyl-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiophen (3a)* und 1.0 g *Methylisocyanat* wurde mit 2 Tropfen *Triäthylamin* versetzt oder aber nach Zugabe von 1 ccm Äther mit einem Glasstab, der mit 10proz. äthanol. *Kalilauge* benetzt war, umgerührt. Am nächsten Morgen hatten sich 1.15 g (83%) **3b** kristallin ausgeschieden, die mit

¹¹⁾ *W. Walisch*, Chem. Ber. **94**, 2314 (1961).

Petroläther aufgeschlämmt, abgesaugt und aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wurden. Schmp. 175°.

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$ (282.4) Ber. C 55.29 H 6.43 N 9.92 Gef. C 55.4 H 6.44 N 9.6

2,4-Dioxo-3-methyl-1.2.3.4.5.6.7.8-octahydro-benzothieno[2,3-d]pyrimidin (**4**): 500 mg rohes **3b** wurden mit 40 ccm 2*n* NaOH $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß gekocht, die Lösung von wenig ungelöstem Rückstand abfiltriert und mit Eisessig neutralisiert. Der gebildete Niederschlag wog nach Absaugen und Auswaschen mit Wasser 300 mg (71%), Schmp. (aus Äthanol oder Äthanol/Wasser) 244°.

$C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236.3) Ber. C 55.91 H 5.12 N 11.86 Gef. C 55.9 H 5.10 N 12.1

3-Amino-4-äthoxycarbonyl-2(?)-methylcarbamoyl-pyrazol (**5d**): 1.0 g 3-Amino-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (**5a**) wurde mit 1.0 g Methylisocyanat versetzt. Unter Erwärmen kristallisierten nahezu momentan 1.35 g (98%) **5d**, die nach Abdampfen des überschüss. Methylisocyanats i. Vak., Auswaschen mit Petroläther und Umkristallisieren aus Benzol/Kohle bei 133° schmolzen.

$C_8H_{12}N_4O_3$ (212.2) Ber. C 45.28 H 5.70 N 26.40 1 OC₂H₅ 21.24
Gef. C 45.3 H 5.66 N 26.4 OC₂H₅ 21.2

5d gibt keine Farbreaktion mit FeCl₃.

3-Methylcarbamoylimino-2-phenyl-4-äthoxycarbonyl-1-methylcarbamoyl-Δ⁴-pyrazolin (**7b**): 350 mg 3-Amino-2-phenyl-4-äthoxycarbonyl-pyrazol (**5c**) wurden in 0.5 ccm Chloroform in der Wärme gelöst und nach Erkalten mit 1.0 g Methylisocyanat und 3 Tropfen Triäthylamin versetzt. Am nächsten Tag hatten sich 300 mg **7b** ausgeschieden, die mit Petroläther aufgeschlämmt, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 157°. Aus der petroläther. Mutterlauge schieden sich beim Einengen noch 100 mg weniger reines **7b** aus.

$C_{16}H_{19}N_5O_4$ (345.4) Ber. C 55.64 H 5.55 N 20.28 1 OC₂H₅ 13.00
Gef. C 55.6 H 5.60 N 20.5 OC₂H₅ 12.4

4,6-Dioxo-5-methyl-1-phenyl-4.5.6.7-tetrahydro-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**6b**): 200 mg **7b** wurden 4 Min. mit 2 ccm 2*n* NaOH gekocht, wobei **7b** sich auflöste. Die filtrierte Lösung wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und mit Eisessig neutralisiert, der gebildete Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 140 mg (quantitat.), Schmp. (aus Äthanol) 296°.

$C_{12}H_{10}N_4O_2$ (242.2) Ber. C 59.50 H 4.16 N 23.13 Gef. C 59.2 H 4.36 N 22.6

5-Methylcarbamoylimino-1-benzyl-4-äthoxycarbonyl-2-methylcarbamoyl-Δ³-triazolin (**9**): Die in der Wärme hergestellte Lösung von 500 mg 5-Amino-1-benzyl-4-äthoxycarbonyl-1*H*-*v*-triazol (**8**) in 5 ccm CHCl₃ wurde mit 1.5 g Methylisocyanat versetzt und mit einem mit 10proz. äthanol. KOH-Lösung benetzten Glasstab umgerührt. Nach 4-tägigem Aufbewahren bei Raumtemp. schied sich auf Zugabe von Petroläther ein farbloser Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Ausb. 350 mg (48%), Schmp. 169°. Einengen der Mutterlauge lieferte noch 50 mg weniger reines **9**.

$C_{16}H_{20}N_6O_4$ (360.4) Ber. C 53.32 H 5.59 N 23.32 1 OC₂H₅ 12.40
Gef. C 53.1 H 5.61 N 23.1 OC₂H₅ 11.9

5,7-Dioxo-6-methyl-3-benzyl-4.5.6.7-tetrahydro-3*H*-*v*-triazolo[4,5-*d*]pyrimidin (**10**): 800 mg **9** wurden mit 8 ccm 2*n* NaOH 4 Min. gekocht, wobei **9** sich auflöste; die etwas trübe Lösung wurde filtriert, mit Wasser verdünnt und mit Eisessig neutralisiert. Dabei schieden sich 570 mg (quantitat.) **10** aus. Aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 244°, die durch Mischschmp. (244°) und IR-Spektrum mit authent. **10**⁷ identifiziert wurden.

N-Phenyl-*N'*-[2-äthoxycarbonyl-pyridyl-(3)]-harnstoff (**11b**): Die Suspension von 1.0 g 3-Amino-picolinsäure-äthylester (**11a**) in 6 ccm Äther wurde mit 1.0 g Phenylisocyanat versetzt und mit einem zuvor in 10proz. Äthanol. *Kalilauge* getauchten Glasstab umgerührt. Tags darauf hatte sich ein neuer Kristallkuchen gebildet, der aus kaltem Benzol mit Petroläther umgefällt wurde. Ausb. 1.33 g (77%), Schmp. 158°; die Schmelze erstarrt bei ca. 180° und schmilzt dann bis 300° nicht mehr.

$C_{15}H_{15}N_3O_3$ (285.3) Ber. C 63.15 H 5.30 N 14.73 1 OC_2H_5 15.80
Gef. C 63.2 H 5.22 N 15.0 OC_2H_5 15.6

2.4-Dioxo-3-phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[3.2-d]pyrimidin (**13**)

a) Die Lösung von 400 mg **11b** in Äthanol wurde nach Zugabe von 1 Tropfen 10proz. Äthanol. *Kalilauge* kurz erwärmt, wobei sich 330 mg (98%) **13** kristallin ausschieden.

b) Eine Probe rohes **11b** wurde mit Äthanol einige Min. erhitzt. Nach Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt. Er stimmte im IR mit dem oben beschriebenen **13** überein.

$C_{13}H_9N_3O_2$ (239.2) Ber. C 65.26 H 3.79 N 17.57 Gef. C 65.3 H 3.89 N 17.3

N-Phenyl-*N'*-[3-methoxycarbonyl-pyridyl-(2)]-harnstoff (**12b**): Die Mischung von 200 mg 2-Amino-nicotinsäure-methylester (**12a**) und 500 mg Phenylisocyanat wurde 12–15 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Es hatten sich dann 350 mg (98%) **12b** gebildet, die mit Äther aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 123°.

$C_{14}H_{13}N_3O_3$ (271.3) Ber. C 61.98 H 4.83 N 15.49 Gef. C 62.1 H 4.81 N 15.6

2.4-Dioxo-3-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrido[2.3-d]pyrimidin (**14**): Die Suspension von 500 mg **12a** in 1.5 ccm Äther wurde mit 500 mg Methylisocyanat versetzt, mit einem mit 10proz. Äthanol. *Kalilauge* benetzten Glasstab umgerührt und dann 30 Stdn. mechanisch weitergerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und überschüss. Isocyanats i. Vak. wurde der schmierige Rückstand mit Petroläther verrieben, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 300 mg (51%), Schmp. 227°.

$C_8H_7N_3O_2$ (177.2) Ber. C 54.23 H 3.98 N 23.72 Gef. C 54.2 H 3.86 N 23.8

Carbanilsäure-[1-methoxycarbonyl-naphthyl-(2)-ester] (**17b**): Die Mischung von 1.0 g 2-Hydroxy-naphthoesäure-(1)-methylester (**17a**) und 1.0 g Phenylisocyanat wurde bei 25° mit 1 ccm einer ca. 3proz. äther. Diazomethan-Lösung¹²⁾ versetzt. Nach 9 Min. setzte die Reaktion unter Ausscheidung von 1.25 g (78%) **17b** ein, die in Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 122°. Wesentlich langsamer erfolgte die Reaktion auch ohne Katalysator.

$C_{19}H_{15}NO_4$ (321.3) Ber. C 71.02 H 4.71 N 4.36 Gef. C 70.7 H 4.69 N 4.5

Carbanilsäure-[2-methoxycarbonyl-naphthyl-(1)-ester] (**18b**): Darstellung wie bei **17b** aus 1.0 g 1-Hydroxy-naphthoesäure-(2)-methylester (**18a**), 1.0 g Phenylisocyanat und 1 ccm einer ca. 3proz. äther. Diazomethan-Lösung. Nach 90 Min. Ausb. 1.1 g (69%), Schmp. 123° aus Äthanol.

$C_{19}H_{15}NO_4$ (321.3) Ber. C 71.02 H 4.71 N 4.36 Gef. C 71.1 H 4.92 N 4.0

1.3-Dioxo-2-methyl-2.3-dihydro-1H-naphth[1.2-e][1.3]oxazin (**21**): Die Mischung von 1.0 g **17a** und 1.0 g Methylisocyanat wurde bei 25° mit 1 ccm 3proz. äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 25 Min. hatten sich 1.01 g (90%) **21** ausgeschieden, die in Äther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 160°.

$C_{13}H_9NO_3$ (227.2) Ber. C 68.72 H 3.99 N 6.17 Gef. C 68.6 H 3.96 N 6.0

¹²⁾ F. Arndt, Org. Synthesen, Coll., Vol. II, 165 (1943).

2,4-Dioxo-3-methyl-3,4-dihydro-2H-naphth[2,1-e]-1,3-oxazin (22): 1.0 g **18a** wurde bei 25° mit 1.0 g *Methylisocyanat* und 1 ccm 3proz. *Diazomethan*-Lösung versetzt. Nach ca. 45 Min. hatten sich 1.1 g (98%) **22** kristallin ausgeschieden, die in Äther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 186.5°.

$C_{13}H_9NO_3$ (227.2) Ber. C 68.72 H 3.99 N 6.17 Gef. C 68.8 H 3.95 N 5.8

2-Methyl-3-äthoxycarbonyl-4-methylcarbamoxyloxy-thiophen (23b): Die Mischung von 1.0 g *4-Hydroxy-2-methyl-3-äthoxycarbonyl-thiophen (23a)* und 2.0 g *Methylisocyanat* wurde mit 1 ccm 3proz. äther. *Diazomethan*-Lösung bzw. nach Anfeuchten mit 2 ccm Äther mit 1–2 Tropfen *Triäthylamin* versetzt. Nach 4 Std. bzw. 45 Min. erfolgte Ausscheidung neuer Kristalle, die in Petroläther suspendiert, abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wurden. Ausb. 1.0–1.23 g (76–94%) **23b** vom Schmp. (Äthanol) 111°.

$C_{10}H_{13}NO_4S$ (243.3) Ber. C 49.37 H 5.39 N 5.76 Gef. C 49.3 H 5.39 N 5.7

Carbanilsäure-[5-methyl-4-äthoxycarbonyl-thienyl-(3)-ester] (23c): Die Mischung von 1.0 g **23a** und 0.5 g *Phenylisocyanat* wurde mit 1 ccm einer ca. 3proz. äther. *Diazomethan*-Lösung bzw. nach Anfeuchten mit 2 ccm Äther mit 2–3 Tropfen *Triäthylamin* versetzt; die Reaktion erfolgte nach 2–5 Min. unter Ausscheidung von 1.0–1.3 g (61–79%) **23c**, die in Petroläther suspendiert, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert wurden. Schmp. 123°.

$C_{15}H_{15}NO_4S$ (305.4) Ber. C 59.00 H 4.95 N 4.59 $1 OC_2H_5$ 14.76
Gef. C 58.6 H 4.83 N 5.0 OC_2H_5 15.4

2,4-Dioxo-3,5-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-thieno[3,4-e]-1,3-oxazin (24): Die in der Wärme hergestellte Lösung von 250 mg **23b** in 1 ccm Äthanol wurde nach Erkalten mit einem mit 10proz. äthanolischer *Kalilauge* benetzten Glasstab umgerührt. Nach 4 Min. setzte Kristallbildung ein. Nach 30 Min. wurde der Niederschlag abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Ausb. 140 mg (69%), Schmp. 151°.

$C_8H_7NO_3S$ (197.2) Ber. C 48.73 H 3.58 N 7.10 Gef. C 48.5 H 3.47 N 7.0

[200/69]