

β -Ureidokarbonsäuren und Dihydrourazile

I. β -Phenylureidokarbonsäureester und 3-Phenyl-dihydrourazile

Von

KARL MORSCH

Aus dem Chemischen Institut der Universität in Innsbruck

(Vorgelegt in der Sitzung am 17. Mai 1934)

Zur Charakterisierung der leichtlöslichen α -Aminokarbonsäuren dienen unter anderem ihre Phenylisozyanatverbindungen, die α -Phenylureidokarbonsäuren, von denen eine große Zahl in der Literatur beschrieben ist. Diese Verbindungen kommen auch als Ausgangsmaterial für die Darstellung von Hydantoinen in Betracht.

Da auch die β -Aminokarbonsäuren sehr leicht löslich sind, ist es wünschenswert, diese zur leichteren Erkennung in schwerlösliche und gut kristallisierende Derivate überzuführen.

So haben E. FISCHER und G. ROEDER¹, um die Auffindung der β -Aminobuttersäure zu erleichtern, die Benzoyl- und Phenylisozyanatverbindung derselben dargestellt. Die Ausbeute an der Benzoylverbindung war schlecht, da ihre Trennung von der Benzoesäure Verluste verursachte. Deshalb ist die Phenylisozyanatverbindung, die bei der Einwirkung von Phenylisozyanat auf die gekühlte, alkoholische Lösung der Säure entsteht, für den Nachweis der β -Aminobuttersäure vorzuziehen. Auf dieselbe Weise wurden die β -(ω -Phenylureido)-propionsäure², die β -(ω -Phenylureido)-*n*-valeriansäure³ und die β -(ω -Phenylureido)-isovaleriansäure⁴ erhalten.

Die Einwirkung von Phenylisozyanat auf β -Methylaminopropionsäure und auf β -Methylaminobuttersäure in alkalischer Lösung liefert ölige Produkte, die erst nach scharfem Trocknen in zähe Massen mit niederen Schmelzpunkten übergehen. Daher sind die Phenylisozyanatverbindungen zur Identifizierung dieser beiden β -Methylaminosäuren nicht geeignet. Aus den beiden

¹ E. FISCHER und G. ROEDER, Ber. D. ch. G. 34, 1901, S. 3755, Anmerkung 2.

² E. FISCHER und H. LEUCHS, Ber. D. ch. G. 35, 1902, S. 3796.

³ AN. ANZIEGIN und WL. GULEWITSCH, Z. physiol. Chem. 158, 1926, S. 32; Chem. Centr. 1926, II, S. 2434.

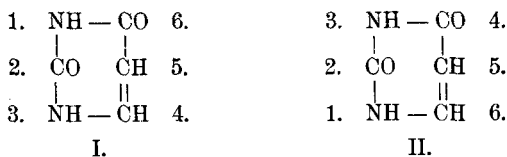
⁴ M. SLIMMER, Ber. D. ch. G. 35, 1902, S. 409.

Phenylureidoverbindungen wurden durch Kochen mit verdünnter Salzsäure ihre inneren Anhydride, das 1-Methyl-3-phenyldihydrourazil und das 1,6-Dimethyl-3-phenyldihydrourazil⁵ erhalten. Gut kristallisiert ist die β -(ω -Phenylureido)- β -phenylpropionsäure, die aus der β -Amino- β -phenylpropionsäure und Phenylisocyanat dargestellt wurde.

Zur Erkennung der leichtlöslichen, flüssigen β -Aminokarbonsäureester eignet sich die Überführung derselben in die festen β -(ω -Phenylureido)-karbonsäureester, die in Wasser und Äther wenig löslich sind. Ihre Darstellung erfolgt durch Einwirkung von Phenylisocyanat auf die β -Aminokarbonsäureester in ätherischer Lösung, aus der sich die β -Phenylureidoester nach einigem Stehen fast rein und kristallisiert abscheiden. Bisher wurde diese Darstellungsart bei der Herstellung von α , β -ungesättigten Phenylureidoestern und des α -(ω -Phenylureido)- $\beta\beta$ -dimethylbuttersäureäthylesters angewandt, während die wenigen anderen, in der Literatur verzeichneten α -Phenylureidoester aus den entsprechenden Säuren durch Veresterung oder aus den salzsauren Salzen der α -Aminoester und Phenylisocyanat bei Gegenwart von Soda oder Natriumbikarbonat erhalten wurden.

Von den β -(ω -Phenylureido)-karbonsäureestern ist in der

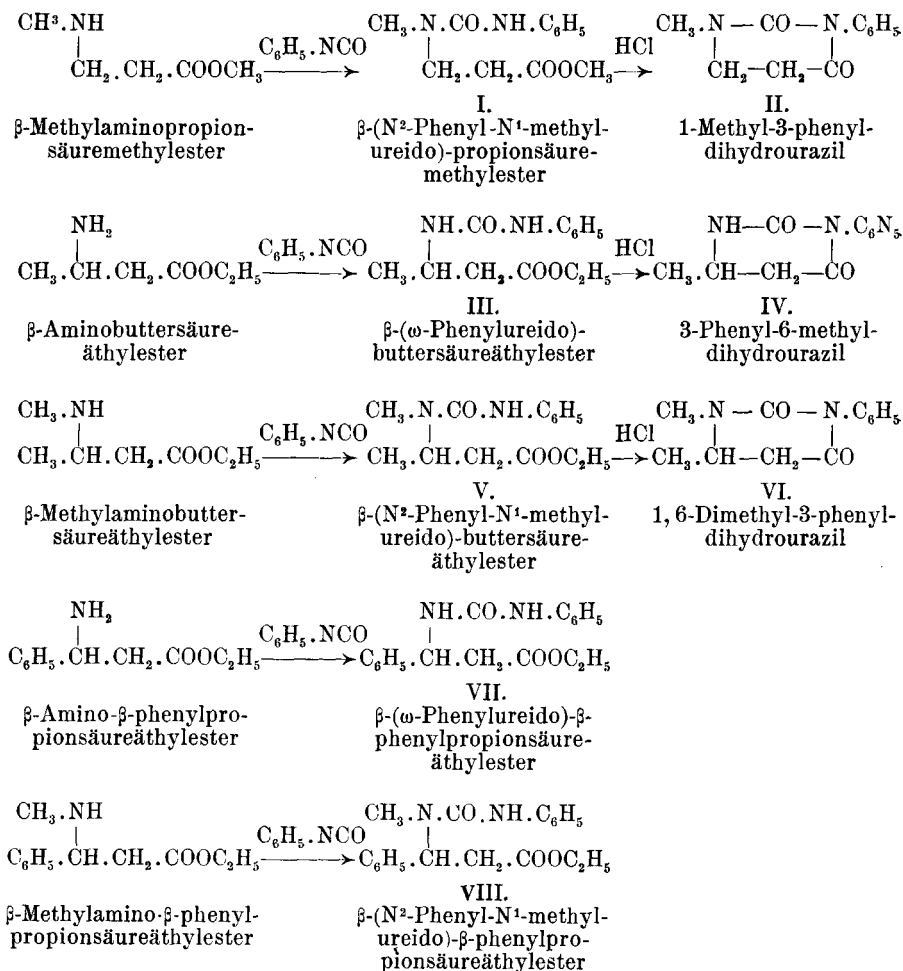
⁵ Bezüglich der Bezifferung der Dihydrourazile herrscht in der Literatur keine Einheitlichkeit. E. FISCHER und G. ROEDER (Ber. D. ch. G. 34, 1901, S. 3753) zählten im Urazil wie im Purin nach dem Schema I.



Auch TH. POSNER (Liebigs Ann. 389, 1912, S. 74), AN. ANZIEGIN und WL. GULEWITSCH (Z. physiol. Chem. 158, 1926, S. 32; Chem. Centr. 1926, II, S. 2434), M. SLIMMER (Ber. D. ch. G. 35, 1902, S. 409) und TREAT B. JOHNSON (Rec. trav. chim. 48, 1929, S. 872; Chem. Centr. 1929, II, 3018) bedienten sich dieser Numerierung. Hingegen bezifferten J. EVANS und TREAT B. JOHNSON (Journ. Amer. Chem. Soc. 52, 1930, S. 4993; Chem. Centr. 1931, I, S. 946) nach dem Schema II. Nach MEYER-JACOBSON, Lehrbuch der organischen Chemie, 2. Bd., 3. Teil, 1920, S. 1187, ist das Urazil als 2,4-Dioxypyrimidintetrahydrid bzw. 2,4-Dioxypyrimidin bezeichnet mit der Bemerkung, daß die Bezifferung der Sauerstoffatome mit 2,6 zwar gleichbedeutend mit jener mit 2,4 wäre, aber nicht dem sonst üblichen und selbstverständlichen Usus, unter den möglichen Zifferangaben die kleinste zu wählen, entspricht. Diese zweite Art der Numerierung entspricht jener bei den Hydantoinen und wurde in dieser Mitteilung angewandt.

Literatur nur die Darstellung des β-Phenylureidopropionsäureesters aus der Säure durch Veresterung⁶ beschrieben.

Durch Anlagerung von Ammoniak und Aminen an die Doppelbindung von ungesättigten Estern sind manche β-Aminokarbonsäureester leicht zugänglich. Diese können auf die oben angegebene einfache Weise in die β-(ω-Phenylureido)-karbonsäureester übergeführt werden, aus denen durch Kochen mit verdünnter Salzsäure die 3-Phenylidihydrourazile entstehen. So habe ich folgende β-(ω-Phenylureido)-karbonsäureester dargestellt und in die entsprechenden Dihydrourazile übergeführt.



⁶ HOOGEWERFF und VAN DORP, Rec. trav. chim. 9, 1890, S. 52; BEILSTEIN, 4. A., 12. Bd., S. 362.

Beim Kochen der beiden letzten Phenylureidoester mit Salzsäure trat kein Ringschluß, sondern Verseifung und Abspaltung zur Zimtsäure ein.

Experimenteller Teil.

I. Darstellung der β -(ω -Phenylureido)-karbonsäureester.

Eine Lösung von 1 Mol Phenylisozyanat in Äther wird tropfenweise zu einer gekühlten ätherischen Lösung von 1·1 Mol Aminoester gegeben. Nach einiger Zeit setzen sich an den Wandungen des Kolbens Kristalle ab, die sich dann rasch vermehren. Diese werden filtriert und mit etwas Äther gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt, wodurch eine weitere Kristallisation eintritt. Die Gesamtausbeute an den β -(ω -Phenylureido)-karbonsäureestern betrug 85—95% der Theorie.

Die Phenylureidoester sind leichtlöslich in Alkohol, Azeton, Chloroform und Benzol und schwerlöslich in Äther, Petroläther und in kaltem Wasser.

Die Darstellung der als Ausgangsmaterial dienenden β -Aminoester erfolgte, wenn nichts anderes angegeben ist, nach den bereits mitgeteilten Versuchen⁷.

β -(N^2 -Phenyl- N^1 -methylureido)-propionsäuremethylester (I).

Dieser Ester wurde aus β -Methylaminopropionsäuremethylester (erhalten durch zweitägige Einwirkung von 1·1 Mol Methylamin auf 1 Mol Akrylsäuremethylester in absolut-äthylalkoholischer Lösung bei Raumtemperatur⁸ und Phenylisozyanat in ätherischer Lösung auf die oben angegebene Art dargestellt.

Das Rohprodukt wurde zur Reinigung in sehr wenig Chloroform gelöst und die Lösung mit Petroläther bis zur bleibenden Trübung versetzt, wobei, insbesondere nach dem Impfen mit einem Kriställchen, rasch Kristallisation eintrat. Das so gereinigte Produkt schmilzt bei 58—59°.

⁷ Die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf die Ester ungesättigter Säuren. I. Monatsh. Chem. 60, 1932, S. 50, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 141, 1932, S. 50. II. Monatsh. Chem. 61, 1932, S. 299, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 141, 1932, S. 677. III. Monatsh. Chem. 63, 1933, S. 220, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 142, 1933, S. 430.

⁸ Monatsh. Chem. 63, 1933, S. 232, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 142, 1933, S. 442.

5·286 mg Substanz gaben 11·871 mg CO₂ und 3·150 mg H₂O

5·186 mg „ „ 0·543 cm³ N (17·5°, 731 mm).

Ber. für C₁₂H₁₆O₃N₂: C 60·98, H 6·83, N 11·86%.

Gef.: C 61·25, H 6·67, N 11·83%.

β - (ω - Phenylureido) - buttersäureäthylester (III).

Der als Ausgangsprodukt dienende β -Aminobuttersäureäthylester wurde durch 100stündige Einwirkung von flüssigem Ammoniak auf Krotonsäureäthylester bei Zimmertemperatur hergestellt⁹. Der nach obgenanntem Verfahren erhaltene rohe β -(ω -Phenylureido)-buttersäureäthylester wurde aus Chloroformpetroläther oder aus heißem Wasser umkristallisiert. Der Schmelzpunkt des Esters liegt bei 111·5—112·5°.

4·693 mg Substanz gaben 10·752 mg CO₂ und 2·984 mg H₂O

6·210 mg „ „ 0·631 cm³ N (18°, 708 mm).

Ber. für C₁₃H₁₈O₃N₂: C 62·36, H 7·25, N 11·20%.

Gef.: C 62·48, H 7·12, N 11·10%.

β - (N^2 - Phenyl - N^1 - methylureido) - buttersäureäthylester (V).

Dieser Ester wurde aus Phenylisocyanat und β -Methylaminobuttersäureäthylester dargestellt. Der β -Methylaminobuttersäureäthylester wurde durch Einwirkung von 1·1 Mol Methylamin auf 1 Mol Krotonsäureäthylester in absolut-alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur nach dem schon beschriebenen Verfahren¹⁰ erhalten, jedoch wurde die dort angegebene Reaktionsdauer auf fünf Tage herabgesetzt.

Der aus Chloroformpetroläther umkristallisierte β -(N^2 -Phenyl- N^1 -methylureido)-buttersäureäthylester schmilzt bei 67°.

4·965 mg Substanz gaben 11·603 mg CO₂ und 3·330 mg H₂O

5·645 mg „ „ 0·562 cm³ N (19·5°, 698 mm).

Ber. für C₁₄H₂₀O₃N₂: C 63·59, H 7·63, N 10·60%.

Gef.: C 63·73, H 7·51, N 10·67%.

β - (ω - Phenylureido) - β - phenylpropionsäureäthylester (VII).

Der aus β -Amino- β -phenylpropionsäureäthylester und Phenylisocyanat erhaltene β -(ω -Phenylureido)- β -phenylpropionsäure-

⁹ Monatsh. Chem. 60, 1932, S. 57, Versuch 2c, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 141, 1932, S. 57, Versuch 2c.

¹⁰ Monatsh. Chem. 60, 1932, S. 63, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (IIb) 141, 1932, S. 63.

äthylester wurde aus Chloroformpetroläther oder aus heißem Wasser umkristallisiert; er schmilzt bei 116·5—117·5°.

4·971 mg Substanz gaben 12·651 mg CO₂ und 2·817 mg H₂O

5·338 mg „ „ 0·443 cm³ N (20°, 708 mm).

Ber. für C₁₈H₂₀O₃N₂: C 69·19, H 6·46, N 8·97%.

Gef.: C 69·41, H 6·34, N 9·01%.

β-(N²-Phenyl-N¹-methylureido)-*β*-phenylpropionsäureäthylester (VIII).

Durch Einwirkung von Phenylisocyanat auf *β*-Methylamino-*β*-phenylpropionsäureäthylester wurde der *β*-(N²-Phenyl-N¹-methylureido)-*β*-phenylpropionsäureäthylester gewonnen. Aus Chloroformpetroläther umkristallisiert, schmilzt er bei 102—102·5°.

5·234 mg Substanz gaben 13·428 mg CO₂ und 3·076 mg H₂O

5·925 mg „ „ 0·474 cm³ N (19°, 700 mm).

Ber. für C₁₈H₂₂O₃N₂: C 69·90, H 6·80, N 8·59%.

Gef.: C 69·97, H 6·58, N 8·61%.

II. Darstellung der 3-Phenyldihydrourazile.

1-Methyl-3-phenyldihydrourazil (II).

β-(N²-Phenyl-N¹-methylureido)-propionsäuremethylester wurde in heißer verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Es blieb rohes 1-Methyl-3-phenyldihydrourazil zurück, das aus der vierfachen Menge Wasser umkristallisiert wurde. Das so gereinigte Produkt schmilzt bei 130·5 bis 131·5°; es ist leichtlöslich in Chloroform und Azeton, löslich in Wasser, Alkohol und Benzol und schwerlöslich in Äther, Petroläther und Tetrachlorkohlenstoff.

6·941 mg Substanz gaben 16·472 mg CO₂ und 3·599 mg H₂O

4·794 mg „ „ 0·601 cm³ N (22°, 728 mm).

Ber. für C₁₁H₁₂O₂N₂: C 64·67, H 5·93, N 13·73%.

Gef.: C 64·72, H 5·80, N 13·89%.

3-Phenyl-6-methyldihydrourazil (IV).

β-(ω-Phenylureido)-buttersäureäthylester wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung eingeeengt. Beim Erkalten kristallisierte das 3-Phenyl-6-methyldihydrourazil aus, das aus der fünfzigfachen Menge heißen Wassers umkristallisiert wurde. Es schmilzt bei 209—209·5° und ist leichtlöslich in Chloroform und Azeton, schwerlöslich in Äther, Petroläther und Tetra-

chlorkohlenstoff und umkristallisierbar aus Wasser, Alkohol und Benzol.

5·550 mg Substanz gaben 13·165 mg CO₂ und 2·854 mg H₂O

6·012 mg " " " 0·752 cm³ N (21°, 725 mm).

Ber. für C₁₁H₁₂O₂N₂: C 64·67, H 5·93, N 13·73 %.

Gef.: C 64·69, H 5·75, N 13·85 %.

E. FISCHER und G. ROEDER¹¹ erhielten durch Eindampfen einer Lösung der Phenylisozyanatverbindung der β -Aminobuttersäure in 25%iger Salzsäure ein gegen 200° schmelzendes Produkt, von dem sie annahmen, daß es ein Methylphenylhydrourazil sei.

1,6-Dimethyl-3-phenyldihydrourazil (VI).

Durch Einengen einer Lösung von β -(N²-Phenyl-N¹-methylureido)-buttersäureäthylester in verdünnter Salzsäure bildete sich das 1,6-Dimethyl-3-phenyldihydrourazil, das aus der zwölffachen Menge Wasser umkristallisiert wurde.

7·053 mg Substanz gaben 17·095 mg CO₂ und 3·976 mg H₂O

5·188 mg " " " 0·613 cm³ N (22°, 715 mm).

Ber. für C₁₁H₁₄O₂N₂: C 66·02, H 6·47, N 12·84 %.

Gef.: C 66·10, H 6·31, N 12·86 %.

Dieses Dihydrourazil schmilzt bei 154°; es ist leichtlöslich in Chloroform und Azeton, löslich in Alkohol, Benzol und Tetrachlorkohlenstoff und schwerlöslich in Äther und Petroläther.

III. Darstellung der β -(ω -Phenylureido)-karbonsäuren.

Die β -(ω -Phenylureido)-karbonsäuren wurden nach dem Verfahren von C. PAAL¹² durch Einwirkung von Phenylisozyanat auf die alkalischen Lösungen der Aminosäuren dargestellt.

Einwirkung von Phenylisozyanat auf β -Methylaminopropionsäure.

Das Reaktionsprodukt fiel beim Ansäuern der alkalischen Lösung als eine ölige Masse aus, die erst nach längerem Trocknen im Vakuum über Phosphorpentoxyd und Kaliumhydroxyd klebrigfest wurde. Diese Masse wurde mit verdünnter Salzsäure eingedampft und der Rückstand aus heißem Wasser umkristallisiert. Es entstand 1-Methyl-3-phenyldihydrourazil, das sich aus der

¹¹ E. FISCHER und G. ROEDER, Ber. D. ch. G. 34, 1901, S. 3755, Anmerkung 2.

¹² C. PAAL, Ber. D. ch. G. 27, 1894, S. 974.

rohen β -(N^2 -Phenyl- N^1 -methylureido)-propionsäure durch Wasserabspaltung bildete.

Einwirkung von Phenylisocyanat auf β -Methylaminobuttersäure.

Auch die Einwirkung von Phenylisocyanat auf β -Methylaminobuttersäure lieferte ein öliges Produkt, das nach scharfem Trocknen zu einer festen Masse erstarrte, die bei 60—62° schmolz. Der N -Wert stimmt für β -(N^2 -Phenyl- N^1 -methylureido)-buttersäure.

5·745 mg Substanz gaben 0·620 cm³ N (21°, 715 mm).

Ber. für C₁₂H₁₆O₃N₂: N 11·86%.

Gef.: N 11·79%.

Diese Phenylureidosäure geht durch Eindampfen mit verdünnter Salzsäure in 1,6-Dimethyl-3-phenyldihydrourazil über.

β -(ω -Phenylureido- β -phenylpropionsäure.

Diese Säure wurde aus Phenylisocyanat und β -Amino- β -phenylpropionsäure dargestellt. Aus Wasser umkristallisiert, schmilzt sie bei 168°; sie ist leichtlöslich in Alkohol und schwerlöslich in Äther, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Azeton.

4·969 mg Substanz gaben 12·353 mg CO₂ und 2·469 mg H₂O

5·673 mg „ „ 0·513 cm³ N (22°, 723 mm).

Ber. für C₁₆H₁₆O₃N₂: C 67·57, H 5·68, N 9·86%.

Gef.: C 67·80, H 5·56, N 9·95%.