

Alkoxyharnstoffe und Hydroxyharnstoff als Ringschlußkomponenten zur Synthese von N-Oxypyrimidinen und Isoxazol-derivaten

Von

W. Klötzer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 20. November 1963)

Carbamoylhydroxylamin oder O-Benzylcarbamoylhydroxylamin können unter Cyanat-Eliminierung zu Verbindungen reagieren, die sich auch (einfacher) durch Einsatz von Hydroxylamin oder O-Benzylhydroxylamin bilden. So entsteht aus Äthoxymethylen-cyanessigester mit NH_2OH und NH_2CONHOH der Carbonamidocyanessigsäureester (über den labilen 5-Aminoisoxazolcarbonester), mit O-Benzylhydroxylamin und O-Benzylcarbamoylhydroxylamin der 2-Cyan-3-benzyloxyaminoacrylester.

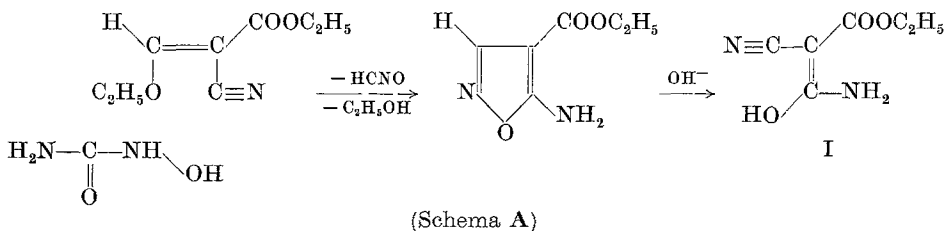
Mit dem methylhomologen Äthoxyäthylen-cyanessigsäureester, der mit NH_2OH den 5-Amino-3-methylisoxazolcarbonsäureester-(4) bildet, reagiert Carbamoylhydroxylamin hingegen — ebenfalls unter Cyanat-Eliminierung — zum isomeren 5-Methyl-3-amino-carbonsäureester-(4). Diese Verbindung wird in ein N-Sulfanilylderivat verwandelt.

Einige Ringschlüsse von O-Alkyl-carbamoylhydroxylaminen — ohne Cyanatabspaltung als Harnstoffderivate reagierend — mit Malonester, Cyanessigester und Äthoxymethylenmalonester zu Alkylderivaten von N-Hydroxypyrimidinen werden beschrieben. Durch Ätherspaltung gelangt man zu den entsprechenden N-Hydroxypyrimidinen.

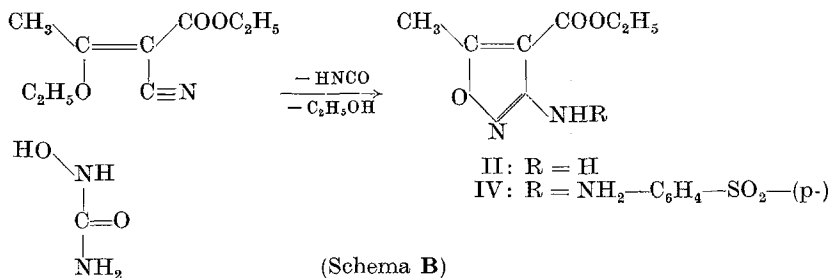
Die sich für die Synthese von N-Hydroxypyrimidinen anbietende Ringschlußkomponente, der N-Hydroxyharnstoff, reagiert (als Na-Salz) mit Äthoxymethylen-cyanessigester und Äthoxyäthylen-cyanessigester als reaktiven 3-Kohlenstoffkomponenten nicht in zunächst erwünschter Weise an den beiden N-Atomen als Harnstoffderivat, sondern an der O—N-Bindung als Hydroxylaminderivat.



Mit Äthoxymethylen-cyanessigester erhält man in Gegenwart von 2 Mol Na-Methylat das Methantricarbonsäurederivat (I)¹, welches auf dem Wege über das im alkalischen Milieu instabile 4-Carbäthoxy-5-amino-isoxazol entstanden ist. Als zweites Reaktionsprodukt wurde Na-Cyanat festgestellt (Vers. 1) (Schema A):



Wird Hydroxyharnstoff hingegen mit Äthoxyäthylen-cyanessigester² umgesetzt (Vers. 2), so resultiert das stabile 3-Amino-4-carbäthoxy-5-methyl-isoxazol (II) und ebenfalls Na-Cyanat (Schema B):



Außer der erwähnten Tatsache, daß die Reaktion an der O—N-Bindung eintritt, ist hier zusätzlich bemerkenswert, daß nach Schema B auch eine prinzipiell andere Reaktion als nach Schema A eingetreten ist. Während nach A ein 5-Aminoisoxazol als Zwischenprodukt angenommen werden muß¹, erhält man nach B als Hauptprodukt ein 3-Aminoisoxazol.

Äthoxyäthylen-cyanessigester reagiert mit Hydroxylamin selbst zum isomeren 5-Aminoisoxazolderivat III³ (Vers. 3). Diese bereits beschriebene Verbindung³ ist außerdem in strukturell eindeutiger Weise aus Cyanessigester und Acethydroximsäurechlorid in Anlehnung an *A. Quilico*⁴ erhältlich und mit II nicht identisch (Vers. 4).

Das neue 3-Amino-4-carbäthoxy-5-methylisoxazol (II) wurde zur besseren Charakterisierung in die 3-Sulfanilamido-5-methylisoxazol-carbonsäure (IV) übergeführt (Vers. 5).

¹ Hideo Kano und Yasuo Makisumi, Chem. Abstr. **53**, 7140 (1959).

² Yoshiyuki Urushibara, Chem. Zbl. **1928** II, 33.

³ G. Shaw und G. Sugowdz, J. chem. Soc. [London] **1954**, 665.

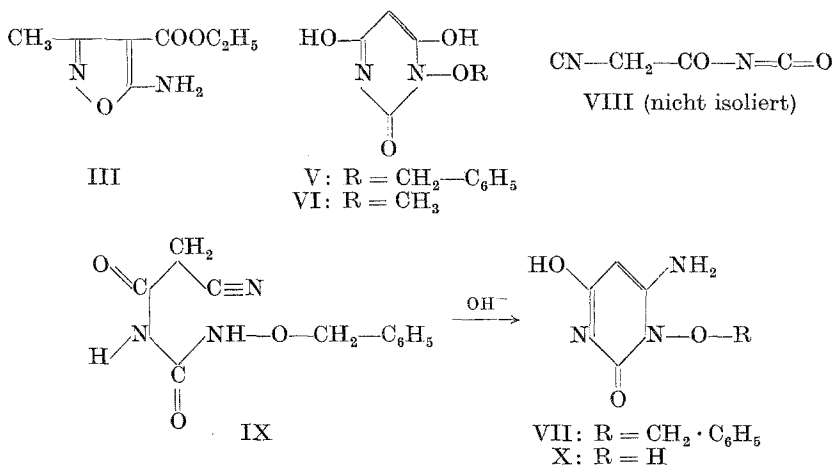
⁴ A. Quilico und R. Fusco, Chem. Zbl. **1937** I, 1424.

Nach diesen Ergebnissen schien es zweckmäßig, Hydroxyharnstoffe, welche eine blockierte Sauerstofffunktion enthalten, für Pyrimidinringschlüsse zu verwenden. Benzyloxyharnstoff⁵ und Äthoxyharnstoff⁶ wurden bereits früher für derartige Ringschlüsse verwendet.

Die Kondensation von Benzyloxyharnstoff-Na-Salz mit Malonester in Gegenwart von überschüssigem Na-Alkoholat führte zur Benzyloxybarbitursäure (V) (Vers. 6). Die Abspaltung des Benzylrestes gelang weder mit HBr—Eisessig (man erhält ein Gemisch von Verbindungen) noch durch katalyt. Hydrierung. Es konnten wohl FeCl₃-positive, aber nicht analysenreine Produkte erzielt werden.

Durch Kondensation von Malonester mit Methoxyharnstoff erhielt man in gleicher Weise die N-Methoxybarbitursäure (VI) (Vers. 7).

Mit Cyanessigester, Benzyloxyharnstoff und 1 Mol Na-Äthylat erhält man ein Benzyloxyaminourazil (VII) (Vers. 8). Da hier die Bildung von 2 Isomeren möglich ist, wurde versucht, auf einem für einen ähnlichen Fall vorgeschlagenen eindeutigen Weg^{7, 8} eines der beiden möglichen Isomeren herzustellen. Aus Cyanacetylchlorid wurde über das nicht isolierte Acylisocyanat (VIII) mit O-Benzyloxyharnstoff der N-1-Cyanacetyl-N-2-benzyloxyharnstoff (IX) (Vers. 9) dargestellt. Beim



Behandeln von IX mit Na-Äthylat oder auch mit 10proz. NaOH erhält man in fast quantitativer Ausbeute N-1-Benzyloxy-6-aminourazil (VII) (Vers. 10). Die Verbindung ist identisch mit der im Vers. 8 auf dem kürzeren Wege erhaltenen (VII).

⁵ W. A. Lott und E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. **71**, 73 (1949).

⁶ L. W. Jones und R. Th. Major, J. Amer. chem. Soc. **49**, 1536 (1927).

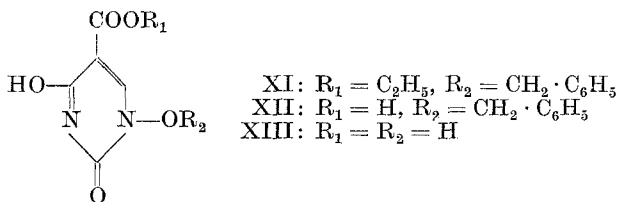
⁷ G. Shaw und R. N. Warrener, J. chem. Soc. [London] **1958**, 154.

⁸ K. C. Murdock und R. B. Angier, J. org. Chem. **27**, 3317 (1962).

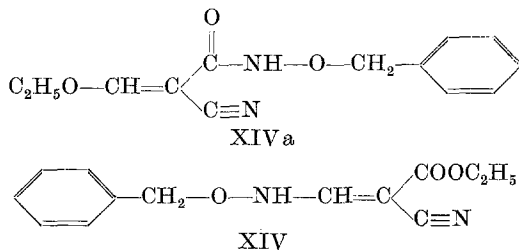
Die Abspaltung des Benzylrestes aus VII gelingt mit HBr—Eisessig. Die entbenzylierte Verbindung (X) zeigt starke FeCl₃-Reaktion (Vers. 11).

Bei der Umsetzung von Benzyloxyharnstoff-Na-Salz mit Äthoxymethylen-malonester⁹ erhält man den Pyrimidincarbonester (XI) (Versuch 12), welcher nach alkalischer Hydrolyse die N-Benzyloxycarbonsäure (XII) ergibt (Vers. 13). Die Entbenzylierung mit HBr—Eisessig führt zur N-1-Hydroxyurazilcarbonsäure-(5) (XIII) (Vers. 15). Dieselbe Verbindung (XIII) kann auch einstufig durch Behandeln des Esters XI mit HBr—Eisessig erhalten werden (Vers. 14).

Die hier angegebene Struktur dieser N-Hydroxyurazilcarbonsäure, von der auf diesem Wege ebenfalls 2 Isomere entstehen könnten, wird in einer späteren Mitteilung bewiesen werden.



Der Umsatz von Benzyloxyharnstoff-Na-Salz mit Äthoxymethylen-cyanessigester führt in abweichender Reaktion nicht zum Pyrimidin, sondern unter Na-Cyanat-Abspaltung zum stark sauren 2-Cyan-3-benzyloxy-aminoacrylester (XIV) (Vers. 16). Dieselbe Verbindung (XIV) kann auch direkt aus Äthoxymethylen-cyanessigester und O-Benzylhydroxylamin erhalten werden (Vers. 17). Somit bleiben zwei isomere Strukturen (XIV und XIV a), da es ungewiß war, welche der beiden Alkoxygruppen des Äthoxymethylen-cyanessigesters in Reaktion getreten war. Auf Grund der Mesomerielage im Anion erscheint XIV wesentlich begünstigt (4 mesomere Strukturen; XIV a hat nur zwei) und daher wahrscheinlicher.



Der Strukturbeweis für XIV erfolgte durch alkalische Hydrolyse von Äthoxymethylen-cyanessigsäureäthylester zum Formylcyanessig-

⁹ Org. Syntheses, Coll. Vol. 3, 395 (1955).

ester¹⁰, welcher in saurer Lösung mit O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid zu XIV reagierte. Der Äthoxygehalt dieser Verbindung kann nur von der intakten Carbonestergruppe herrühren (Vers. 18).

Diskussion der Ergebnisse

Die beiden nicht vorhergesehenen Reaktionsabläufe in der vorliegenden Arbeit sind:

a) die Bildung der isomeren Aminoisoxazolcarbonester (II) und (III) bei der Reaktion von Äthoxyäthylen-cyanessigester mit Hydroxyharnstoff einerseits und Hydroxylamin andererseits, während mit Äthoxymethylen-cyanessigester mit beiden Reaktanten derselbe 5-Aminoisoxazolcarbonester bzw. dessen „Decyclo-isomerisierungsprodukt“ (I) resultiert.

b) Bildung des acyclischen 2-Cyan-3-benzyloxyaminoacrylesters (XIV) bei der Umsetzung von o-Benzylcarbamoylhydroxylamin mit Äthoxymethylen-cyanessigester an Stelle der sonst beobachteten Ringschlußreaktionen zu N-Alkoxyppyrimidinen.

ad a) Eine Deutung dieser Reaktionsauswahl ist, da es sich um einen intermolekularen Ringschluß zwischen 2 Komponenten handelt, schwer zu geben, zumal an der im alkalischen System wahrscheinlich in einem Tautomeriegleichgewicht vorliegenden Carbamoyl-hydroxylamin-komponente genauso zwei verschiedene Angriffspunkte (N⁻ oder O⁻)



in Frage kommen können, wie bei der Esterkomponente (—C≡N oder Alkoxyalkylen). Da es nicht gelang, für eine der Möglichkeiten überzeugende Argumente zu erbringen, sei von ihrer Diskussion abgesehen. Mit einiger Sicherheit kann angenommen werden, daß die Cyanat-Eliminierung, die keine Hydrolyse vorstellt, erst an einem Kondensationsprodukt erfolgt, denn Carbamoylhydroxylamin ist im alkalischen Medium weitgehend stabil.

ad b) Es ist recht wahrscheinlich, daß es sich hier um eine Reaktionsauswahl an 2 sich nur im Substituenten (A) unterscheidenden intermediären Kondensationsprodukten (Y) handelt. (A kann —COOR oder —CN sein.)

Nach C₂H₅OH-Abspaltung im Sinne eines Cyclomechanismus hat das anionische Molekül (Y) zwei Reaktionsmöglichkeiten:

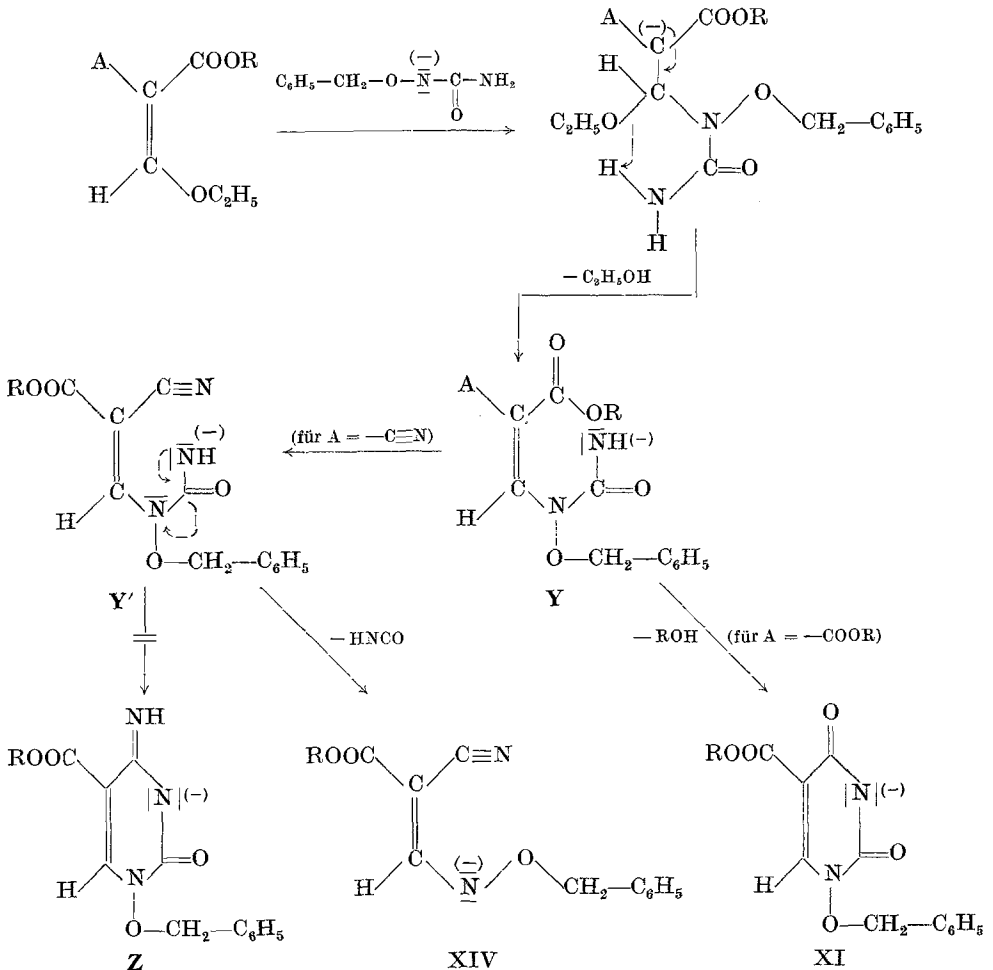
¹⁰ G. de Bollemont, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **129**, 52 [1899] (Beilsteins Hdb. org. Chem., IV. Aufl., **3**, 788).

1. Ringschluß zum Pyrimidin

Dieser ist bei $A = \text{COOR}$ begünstigt, weil die *cis-trans*-Isomeren identisch sind und ein stark mesomerie-stabilisiertes Pyrimidindion-anion (XI) entsteht.

2. Cyanat-Eliminierung

Die Ringschlußstendenz ist bei ($A = -\text{C}\equiv\text{N}$) behindert, weil die Cyclisierung eines der beiden möglichen Stereomeren (Y) zu einem nur wenig mesomerie-stabilisierten Pyrimidon-anion (Z) führen würde. Weiters dürfte durch den stärkeren elektronenabziehenden Effekt der Cyan-Gruppe die elektronische Verarmung am Hydroxylaminstickstoff in Y bzw. Y' so stark werden, daß der Carbamoylrest sehr rasch als



Cyanation eliminiert wird und ein Ringschluß nicht mehr möglich ist. Darüber hinaus entstehen zwei stabile mesomere Anionen, nämlich Cyanation und das Anion der sehr stark sauren Verbindung (XIV).

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* bin ich für Diskussionen zu Dank verpflichtet.

Für die Bearbeitung der IR-Spektren dieser Arbeit danke ich Herrn Dozent Dr. *K. Hohenlohe-Oehringen*, Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck, herzlichst.

Den Firmen Hoffmann-La Roche AG, Basel und Wien, sei für die Förderung dieser Arbeit verbindlichst gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: (I)

3,4g Äthoxymethylen-cyanessigsäureäthylester und 1,6g Hydroxyharnstoff werden in 30 ml absol. Methanol gelöst und bei 30° mit einer Lösung von 1,0 g Na in 15 ml absol. Methanol versetzt. Unter Gelbfärbung tritt Aufkochen und Trübung ein. Nach 14 Stdn. Stehen bei 20° wird von 1,5 g Unlöslichem filtriert. Eine Probe des Filtrerrückstandes gibt mit wäßriger O-Benzylhydroxylaminhydrochloridlösung einen Niederschlag von Benzyloxycarnstoff (Schmp. 138°, Mischprobe: ident). Eine weitere Probe gibt die für Alkalicyanate charakteristische Blaufärbung mit Cobaltchloridlösung und Alkohol. Die Natriumcyanatfällung (1,5 g) enthält außerdem noch 0,2 g mit HCl aus H₂O-Lösung fällbaren α -Carbonamido-cyanessigsäureäthylester (I).

Die Hauptmenge an I (1,8 g) gewinnt man durch Verdampfen der methanol. Mutterlauge im Vak., Lösen des Rückstandes in 30 ml H₂O und Fällen mit HCl. Die vereinigten Rohprodukte (2,0 g, 70% d. Th.), aus H₂O—Alkohol umgelöst, schmelzen bei 168° (unter Umwandlung in eine höherschmelzende Verbindung). Die Mischprobe mit I anderer Herkunft¹ ergab keine Depression.

Versuch 2: (II)

In einer Lösung von 0,4 g Na in 20 ml absol. Methanol werden bei 25° 1,2 g Hydroxyharnstoff gelöst und dann 2,8 g Äthoxyäthylen-cyanessigsäureäthylester² unter Rühren zugegeben. Dabei treten Gelbfärbung, exotherme Reaktion und Kristallisation ein. Nach 1 Stde. Rühren läßt man 14 Stdn. bei 20° und 1 Stde. bei 0° stehen. Das isolierte Kristallinat wird 3mal mit je 10 ml H₂O digeriert. Ungelöst bleiben 1,40 g 3-Amino-5-methyl-4-carbäthoxyisoxazol (II), d. s. 54% d. Th. Aus 30proz. Alkohol umgelöst, schmilzt II bei 158—160°.

$C_7H_{10}N_2O_3$ (170,17). Ber. C 49,40, H 5,92, N 16,46, C_2H_5O 26,48.
Gef. C 49,20, H 5,78, N 16,64, C_2H_5O 26,27.

Die Verbindung fällt manchmal in einer isomorphen Form vom Schmp. 146—148° an. Durch Animpfen mit der höherschmelzenden Form läßt sie sich jedoch umwandeln.

Die Mischprobe von II (Schmp. 158—160°) mit 5-Amino-3-methyl-4-carbäthoxyisoxazol (III) vom Schmp. 135° gibt eine Depression auf 125—127°.

Die aus dem Ester II durch alkal. Hydrolyse (ohne NH_3 -Entwicklung) erhaltliche *Carbonsäure* schmilzt bei 205° .

Das oben durch Digestion der Rohfällung erhaltene wäßrige Filtrat (30 ml), in welchem sich mit Cobaltchlorid und Alkohol qualitativ Na-Cyanat nachweisen läßt, wird mit einer wäßr. Lösung von 2,5 g O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid versetzt. Dabei kristallisieren 1,8 g Benzyloxyharnstoff. Dies entspricht 71% der ber. Menge NaNCO .

Versuch 3: (III)

Zu einer Lösung von 2,3 g Na in 40 ml 96proz. Alkohol wird bei 10° eine heiß bereitete und gekühlte Lösung von 7,2 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 90 ml Alkohol gegeben. Darauf fügt man eine Lösung von 18,3 g Äthoxyäthylencyanessigsäureäthylester² in 25 ml Alkohol hinzu. Man läßt 9 Stdn. bei 20° stehen, destilliert den Alkohol bei ca. 50° im Vak. ab und versetzt mit 70 ml H_2O .

Das Kristallisat wird isoliert und mit Wasser gewaschen. 16,5 g (97% d. Th.). 3-Methyl-4-carbäthoxy-5-aminoisoxazol (III) vom Schmp. $133\text{--}135^\circ$. Durch Umlösen aus Alkohol wird der Schmp. nicht verändert. Die durch alkal. Hydrolyse daraus erhaltliche *Carbonsäure* schmilzt bei $165\text{--}166^\circ$ u. Zers.³, zum Unterschied von der aus II dargestellten *Carbonsäure* (Schmp. 205°).

Versuch 4: (III)

Zu einer Lösung von 1,1 g Na in 40 ml absol. Alkohol werden 5 g Cyanessigsäureäthylester gegeben, wobei das Na-Salz ausfällt. Dann werden bei 0° unter Rühren und H_2O -Ausschluß 4,1 g Acethydroximsäurechlorid in 30 ml absol. Äther innerhalb 15 Min. zugegeben. Nach 1 Stde. Rühren bei 0° läßt man 2 Stdn. bei Zimmertemp. stehen, destilliert das Lösungsmittel im Vak. ab und versetzt den Rückstand mit 20 ml H_2O . Man erhält so 4,5 g III (60% d. Th.) vom Schmp. $132\text{--}134^\circ$. Die Mischprobe mit III aus Vers. 3 ergab Identität.

Versuch 5: (IV)

15,0 g 3-Amino-5-methylisoxazolcarbonester (II) werden in 130 ml absol. Pyridin gelöst und portionsweise mit 44 g 4-Acetaminobenzolsulfochlorid versetzt (leicht exotherm).

Nach 14 Stdn. bei 20° wird 5 Min. auf 40° erwärmt und auf 1 l H_2O gegossen. Das sich ausscheidende Öl kristallisiert bald. Man erhält so 31 g rohes Disulfonylprodukt. Das Filtrat gibt nach Ansäuern mit HCl und längerem Stehen noch 10 g harzhältiges Monosulfonylderivat. Beide Fällungen werden zusammen mit 650 ml 2*n* NaOH 3 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Die entstandene Lösung wird mit Tierkohle geschüttelt und filtriert. Durch Ansäuern des Filtrates auf pH 3—4 erhält man 18 g rohe 3-Sulfanilamido-5-methylisoxazolcarbonsäure-(5) (IV). Nach Umfällung aus $\text{NaHCO}_3\text{--HCl}$ und einmaligem Umlösen aus 70proz. Alkohol schmilzt die Verbindung bei $225\text{--}227^\circ$ (14 g Ausb., d. s. 53% d. Th.).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (297,28). Ber. C 44,44, H 3,73, N 14,14, S 10,78.

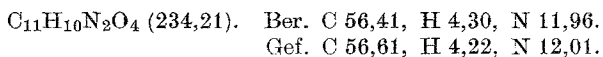
Gef. C 44,35, H 3,79, N 14,00, S 10,95.

Versuch 6: (V)

Zu einer Lösung von 0,5 g Na in 25 ml absol. Alkohol werden 1,7 g Benzyl-oxyharnstoff (Na-Salzbildung) und dann 1,8 g Malonester gegeben. Nach 9 Stdn. Rückflußerhitzen unter H_2O -Ausschluß wird gekühlt und von 2,0 g

etwas hygroskop. Na-Salzen filtriert. Aus der wäßr. Lösung der Na-Salze fällt man mit verd. HCl 1,7 g rohe N-Benzoyloxybarbitursäure (V).

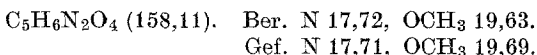
Durch Lösen in wäßriger NaHCO₃-Lösung und Fällen mit verd. HCl erhält man 1,5 g V (64% d. Th.). Zur Analyse wird aus Alkohol umgelöst (Schmp. 205—208° [bei 160° Umwandlung]).



Versuch 7: (VI)

Zu einer Lösung von 2,5 g Na in 40 ml absol. Alkohol werden 4,5 g Methoxyharnstoff und 8 g Malonester gegeben und der Ansatz 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt (H₂O-Ausschluß). Nach dem Abziehen des Alkohols wird in 100 ml H₂O gelöst und mit konz. HCl kongosauer gemacht. Nach längerem Kühlen (0°) erhält man 3,5 g N-Methoxybarbitursäure (VI). Da die Verbindung relativ leicht H₂O-löslich ist, wurde die Mutterlauge im Vak. zur Trockene verdampft, der Rückstand mit heißem absol. Methanol extrahiert und der Extrakt verdampft. Man erhält noch 3,5 g VI. Nach Umlösen aus wenig H₂O: 2,9 g. Gesamtausb. 81% d. Th. (6,4 g).

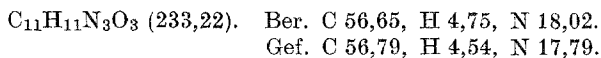
Zur Analyse wurde aus Alkohol umgelöst, Schmp. 185—187°.



Versuch 8: (VII)

Zu einer Lösung von 1,25 g Na in 75 ml absol. Alkohol werden 8,3 g Benzoyloxyharnstoff und 7 ml Cyanessigsäureäthylester gegeben. Nach 6½ Stdn. Rückflußkochen unter H₂O-Ausschluß wird der Alkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml H₂O versetzt. Die Filtration ergibt als ungelösten Anteil 2,3 g eines Gemisches von Benzoyloxyharnstoff und VII, welches durch vorsichtiges Versetzen mit unterschüssig verd. NaOH den schwächer sauren Benzoyloxyharnstoff ungelöst läßt. Durch Filtration und nachfolgendes Ansäuern können 1,0 g reines VII, Schmp. 235—237°, gewonnen werden.

Die Hauptmenge (7,3 g) an N-1-Benzoyloxy-6-aminourazil (VII) gewinnt man durch Ansäuern der alkal. Mutterlauge (s. o.) mit verd. HCl. Durch Umlösen aus 350 ml H₂O—Alkohol erhält man 6,5 g reines VII vom Schmp. 235—237° (Gesamtausb. 7,5 g = 64% d. Th.). Zur Analyse wird aus 50proz. Alkohol umgelöst (Schmp. unverändert).



Versuch 9: (VIII, IX)

3,4 g über P₂O₅ getrocknete Cyanessigsäure werden mit 100 ml Benzol, 8,3 g PCl₅ und einer Spur Hydrochinon versetzt und bei 20° bis zur vollständigen Lösung geschüttelt (ca. 30 Min.). Nach 20 Min. Erwärmen auf 35° werden Benzol und POCl₃ bei 30° Badtemp. unter Feuchtigkeitsschutz im Vak. gut abgezogen. Der ölige Rückstand wird in 60 ml Benzol gelöst, nach der Filtration (durch eine trockene Glassinternutsche G 4) mit 6 g über P₂O₅ getrocknetem AgNCO versetzt und 3 Stdn. geschüttelt. Nach dieser Zeit werden weitere 6 g AgNCO zugesetzt und nochmals 3 Stdn. geschüttelt. Der Ansatz, der das Cyanacetylisocyanat (VIII) enthält, wird direkt in eine Lösung von 5 g O-Benzylhydroxylamin in 40 ml Benzol einfiltriert. Die entstandene Fällung (5,5 g) wird aus 70 ml 10proz. Alkohol

umgelöst. Es kristallisieren 1,7 g N-1-Cyanacetyl-N-2-benzyloxyharnstoff (IX).

Zur Analyse wird IX aus Alkohol umgelöst (Schmp. 160—162°).

$C_{11}H_{11}N_3O_3$ (233,22). Ber. C 56,65, H 4,75, N 18,02.

Gef. C 56,54, H 4,76, N 17,84.

Die Nitrilfunktion dieser Verbindung ist im IR-Spektrum nur in Pyridinlösung nachweisbar.

Versuch 10: (VII)

0,5 g IX werden mit einer Lösung von 0,07 g Na in 2,5 ml absol. Alkohol versetzt, kurz zur Lösung erwärmt und 12 Stdn. bei 20° belassen (erneute Kristallisation). Der Alkohol wird abgezogen, der Rückstand in H_2O gelöst und mit verd. HCl gefällt. 0,42 g N-1-Benzyloxy-6-aminourazil (VII) vom Schmp. 237—238°. Die Mischprobe mit VII (aus Vers. 8) ergab Identität.

Auch durch Lösen einer Probe von IX in 10proz. NaOH (12 Stdn. bei 20° belassen) und Fällen mit verd. HCl erhält man in guter Ausbeute VII.

Versuch 11: (X)

0,5 g N-1-Benzyloxy-6-aminourazil (VII) werden mit 10 ml 27proz. HBr—Eisessig 25 Min. am sied. Wasserbad erhitzt. Dabei treten Lösung und neue Fällung ein. Nach dieser Zeit wird abgekühlt und filtriert. Das Filtrat enthält Benzylbromid. Der isolierte Rückstand (0,4 g, HBr-haltiges Material) wird mit einem Überschuß $NaHCO_3$ in 12 ml Wasser 30 Min. geschüttelt, wobei fast alles in Lösung geht. Das Filtrat gibt beim Ansäuern mit HCl (1:1) und 2 Stdn. Stehen bei 0° 0,25 g N-1-Hydroxy-6-aminourazil (X) vom Zersp. 315° (ab 260° Dunkelfärbung); 82% d. Th. Zur Analyse wird aus Wasser umgelöst. Zersp. 315—320°.

$C_4H_5N_3O_3 \cdot H_2O$ (161,10). Ber. C 30,34, H 4,54, N 25,86.

Gef. C 29,82, H 4,38, N 26,08.

Die Verbindung X gibt tiefrote Eisenchlorid- und grüne Cu(II)-Reaktion. Unter Paraffinöl gibt sie bei 140° Kristallwasser ab.

Versuch 12: (XI)

Zu einer Lösung von 1,25 g Na in 100 ml absol. Alkohol werden 8,3 g Benzyloxyharnstoff und nach gutem Umschütteln 11,0 g Äthoxymethylmalonsäurediäthylester⁹ gegeben. Nach 10 Min. Erhitzen am Wasserbad (vollständige Lösung) läßt man 18 Stdn. bei 20° stehen. Darauf wird der Alkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 200 ml Eiswasser aufgenommen, mit etwas Tierkohle filtriert und mit Essigsäure angesäuert. Die Rohfällung (schwer trocknend) wird aus 120 ml 50proz. Alkohol umgelöst; man erhält 9,0 g N-1-Benzyloxyurazilcarbonsäureäthylester-(5) (XI). Schmp. 165—168°, dann Umwandlung und Schmp. 170°. Zur Analyse wird aus Benzol umgelöst.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$ (290,27). Ber. C 57,93, H 4,86, N 9,65, OC_2H_5 15,52.

Gef. C 57,95, H 5,04, N 9,82, OC_2H_5 15,73.

Versuch 13: (XII)

2,0 g Ester XI werden mit 20 ml 2n NaOH 50 Min. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit verd. HCl angesäuert, wobei Fällung auftritt, aber auch CO_2 entwickelt wird. (Die im Stickstoffstrom gemessene

CO₂-Menge beträgt nur 12% der Menge, welche vollständiger Decarboxylierung entspricht.) Die isolierte N-1-Benzoyloxyurazilcarbonsäure-(5) XII schmilzt bei 235° u. Zers. (1,4 g).

Zur Analyse wird aus 70proz. Alkohol ungelöst (Zersp. 235°).

C₁₂H₁₀N₂O₅ (262,22). Ber. C 54,96, H 3,84, N 10,68.
Gef. C 55,15, H 3,92, N 10,59.

Versuch 14: (XIII)

14,0 g N-1-Benzoyloxyurazilcarbonester (XI) werden mit 120 ml 27proz. HBr—Eisessig 14 Stdn. am Wasserbad und abschließend 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. wird der Benzylbromidhaltige Rückstand gut mit Äther gewaschen. 6,2 g rohe N-1-Hydroxyurazilcarbonsäure-(5) (XIII). Durch Umlösen aus 25 ml Wasser erhält man 5,4 g XIII; 53% d. Th.

Zur Analyse wird aus H₂O ungelöst. Der Zersp. ist stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit abhängig: 205—207° (ab 180° Gasentwicklung).

C₅H₄N₂O₅ · 2 H₂O (208,13). Ber. C 28,85, H 3,87, N 13,46.
Gef. C 29,45, H 3,84, N 13,45.

Die Verbindung XIII gibt rotviolette FeCl₃-Reaktion. Bei 120° ist unter Paraffinöl Kristallwasserabgabe nachweisbar.

Versuch 15: (XIII)

3,0 g der N-1-Benzoyloxyurazilcarbonsäure-(5) (XII) werden mit 20 ml 27proz. HBr—Eisessig 6½ Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Nach Abdestillieren des Eisessigs im Vak. wird der Rückstand aus 30 ml Wasser ungelöst. Ungelöst bleiben 0,5 g Startmaterial (wegen zu kurzer Erhitzungszeit).

Aus dem Filtrat kristallisieren 1,15 g XIII, welche mit N-1-Hydroxyurazilcarbonsäure-(5) (XIII) aus Vers. 14 identifiziert wurden.

Versuch 16: (XIV)

Zu einer Lösung von 0,23 g Na in 20 ml absol. Alkohol werden erst 1,66 g Benzoyloxyharnstoff und dann bei 10° 1,7 g Äthoxymethylen-cyanessigester gegeben. Nach 14 Stdn. Stehen bei 20° wird von 0,65 g Ungelöstem filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Wasser digeriert, wobei 0,15 g Benzoyloxyharnstoff (Startmaterial) ungelöst bleiben. Das wäßrige Filtrat gibt die in Vers. 1 erwähnten positiven Nachweisreaktionen auf Na-Cyanat.

Das alkohol. Filtrat (s. o.) wird im Vak. eingengt, mit 20 ml H₂O versetzt und sodaalkalische Reaktion eingestellt. Nach der Filtration von weiteren 0,2 g Startmaterial wird angesäuert, wobei 1,5 g 2-Cyan-3-benzoyloxy-aminoacrylsäureäthylester (XIV) vom Schmp. 83° kristallisieren.

Die Verbindung ist unter Aufschäumen in wäßrigem NaHCO₃ löslich. Zur Analyse wird aus 50proz. Alkohol ungelöst (Schmp. 83—85°).

C₁₃H₁₄N₂O₃ (246,26). Ber. C 63,40, H 5,73, N 11,38, C₂H₅O 18,30.
Gef. C 63,63, H 5,81, N 11,07, C₂H₅O 18,31.

Versuch 17: (XIV)

0,6 g O-Benzylhydroxylamin und 0,85 g Äthoxymethylen-cyanessigester werden mit 3 ml Alkohol 5 Min. rückflußerhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser und Abkühlen kristallisiert XIV, Schmp. 83—85°. Die Mischprobe mit XIV aus Vers. 16 ergab Identität.

Versuch 18: (XIV)

3,4 g Äthoxymethylen-cyanessigester werden mit 20 ml *n*-NaOH bis zur Lösung geschüttelt. Die neutrale Lösung wird filtriert und bei 0° mit HCl (1:1) versetzt. Man erhält 2,9 g Formylcyanessigsäureäthylester¹⁰ (Hydrat), welches nach Trocknen über P₂O₅ bei 69° schmilzt (FeCl₃-Reaktion ist orangerot).

1,4 g Formylcyanessigsäureäthylester, in 10 ml H₂O gelöst, werden mit 1,6 g O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid in 15 ml H₂O versetzt und 20 Min. am Wasserbad erhitzt. Das sich abscheidende Öl erstarrt beim Erkalten. Aus Alkohol—H₂O umgelöst, erhält man 1,2 g 2-Cyan-3-benzyloxy-aminoacrylsäureäthylester (XIV) (Schmp. 84—85°). Die Mischprobe mit XIV aus Vers. 16 und 17 zeigte Identität an.