

Über die beiden isomeren N-Oxyuracile und deren Derivate

Von

W. Klötzer*

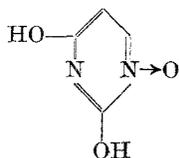
Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. September 1964)

Die beiden isomeren N-Oxyuracile werden über ihre N-Benzoyloxyverbindungen auf verschiedenen Wegen dargestellt. Für beide Verbindungen wird die Struktur an Hand einer übersichtlichen Synthese bewiesen. Weiters werden einige Derivate (Methyl, Acetyl) dieser cyclischen Hydroxamsäuren beschrieben. Das N-3-Benzoyloxy-5,6-dihydrouracil wird auf zwei von einander unabhängigen Wegen erhalten.

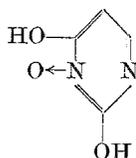
The two isomeric N-hydroxyuracils have been prepared from their N-benzoyloxyderivatives in different ways. The structures of both compounds have been proved by means of unequivocal syntheses. Furthermore, several derivatives (methyl, acetyl) of these cyclic hydroxamic acids are described. N-3-Benzoyloxy-5,6-dihydrouracil has been obtained by two independent methods.

In Verfolgung der Bestrebungen, Nucleinsäurebestandteile, vor allem Purine und Pyrimidine, mit möglichst geringen strukturellen Veränderungen aufzubauen, um eine eventuelle Beeinflussung des



N-1-Oxyuracil¹

II



N-3-Oxyuracil¹

X

* Herrn Prof. Dr. H. Bretschneider herzlichst zum 60. Geburtstag gewidmet.

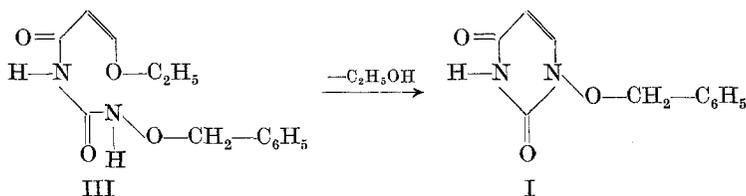
¹ Von beiden Verbindungen sind mehrere tautomere Formeln möglich.

Nucleinsäureaufbaues zu erwirken, sollte versucht werden, die beiden möglichen N-Oxyuracile zu synthetisieren.

Der in einer vorhergehenden Mitteilung² und auch schon früher³ verwendete Benzyloxyharnstoff ergab als Na-Salz bei der Kondensation mit β -Diäthoxypropionsäureäthylester⁴ (Vers. 1) ein Benzyloxyuracil, dessen Struktur zunächst sowohl I als auch IX sein konnte. Dieselbe Verbindung erhielt man durch Umsetzung von Benzyloxyharnstoff-Na mit β -Äthoxyacryl-säureäthylester (Vers. 2, 3).

Der Strukturbeweis an I gelang durch Übertragung eines für die Synthese von N-Alkylthyminen bereits verwendeten, eindeutigen Synthesepinzips^{5, 6}.

Aus β -Äthoxy-acryl-chlorid wurde, wie beschrieben⁶, das Acylisocyanat hergestellt und dieses mit O-Benzylhydroxylamin zum substituierten N-Benzloxyharnstoff (III) umgesetzt (Vers. 4). III läßt sich als Na-Salz relativ leicht und in guter Ausbeute zum N-1-Benzloxyuracil (I) cyclisieren (Vers. 5):



Die so erhaltene Verbindung I ist identisch mit der auf dem kurzen Wege (Vers. 1, 3) erhaltenen.

Die Abspaltung des Benzylrestes zu N-1-Oxyuracil gelingt durch Erhitzen mit 27proz. HBr/Eisessig (Vers. 6). Das N-1-Oxyuracil (II) ist stark sauer, gibt die für eine cyclische Hydroxamsäure charakteristische tiefrote FeCl_3 -Reaktion und zersetzt sich bei 280° unter Bildung von Uracil. Durch Hydrierung an Pd entsteht trotz genügender H_2 -Aufnahme nur sehr wenig Uracil (Vers. 7). Mit Essigäthyrid erhält man ein bereits durch Wasser leicht zu II rückverseifbares Acetylderivat, welches keine FeCl_3 -Reaktion mehr zeigt. Es wird auf Grund der Verseifbarkeit V oder Va als Struktur vorgeschlagen.

Das gleiche N-1-Oxyuracil (II) erhält man noch aus der in der vorhergehenden Mitt.² dargestellten N-1-Oxyuracilcarbonsäure-(5) (IV) durch thermische Decarboxylierung in schlechter Ausbeute (Vers. 8), womit auch die Struktur von IV gesichert erscheint.

² W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 265 (1964).

³ W. A. Lott und E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. **71**, 73 (1949).

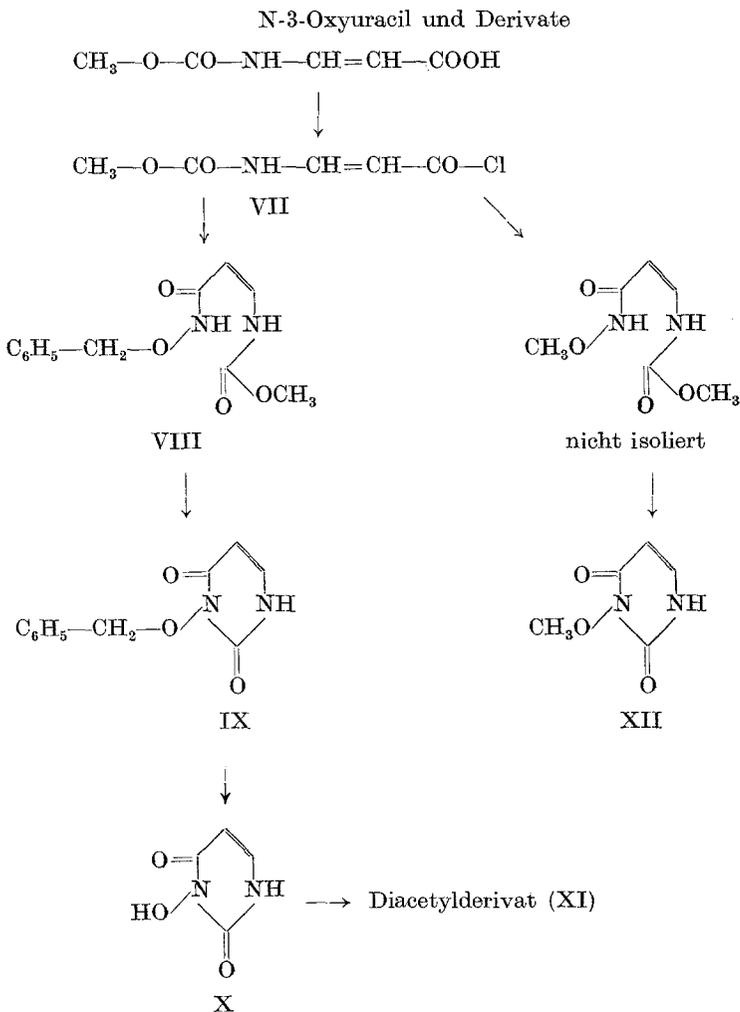
⁴ T. B. Johnson und E. Dyer, J. Amer. chem. Soc. **56**, 223 (1934).

⁵ G. Shaw und R. N. Warrenner, J. Chem. Soc. [London] **1958**, 154.

⁶ K. C. Murdock und R. B. Angier, J. Org. Chem. **27**, 3317 (1962).

Das N-1-Oxyuracil (II) läßt sich als Na-Salz mit Benzylbromid in mäßiger Ausbeute in das Benzyloxyuracil (I) zurückverwandeln (Vers. 9). Die Methylierung von II mit Dimethylsulfat liefert eine kleine Menge eines O-Methylderivates (VI, Vers. 11). Dasselbe N-1-Methoxyuracil (VI) wird in guter Ausbeute aus Methoxyharnstoff und β -Diäthoxypropionsäureäthylester erhalten (Vers. 10).

Das isomere N-3-Oxyuracil wird in übersichtlicher Weise von β -Carbomethoxyaminoacrylsäure⁷ aus erhalten. Durch Behandeln dieser Verbindung mit SOCl_2 in Benzol wird eine Lösung des Säurechlorids VII



⁷ J. I. Rinkes, Rec. trav. chim. Pays-bas **45**, 822 (1926).

erhalten, welche ohne Aufarbeitung mit 2 Mol O-Benzylhydroxylamin zum Benzylxyamid VIII umgesetzt wird. (Vers. 12). Das Na-Salz dieses Amides wird in Äthylenglykol bei 150° zum Na-Salz des N-3-Benzylxyuracils (IX) cyclisiert (Vers. 13). Die Entbenzylierung mit HBr/Eisessig liefert glatt N-3-Oxyuracil X, (Vers. 14). X gibt zum Unterschied vom isomeren II eine bichromatrote FeCl₃-Reaktion und schmilzt ohne ausgeprägte Zersetzung. Durch Anwendung desselben Syntheseweges auf O-Methylhydroxylamin erhält man das zu VI isomere N-3-Methoxyuracil (XII) in schlechter Ausbeute (Vers. 15).

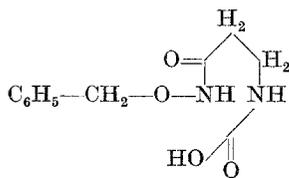
Das N-3-Benzylxy-5,6-dihydrouracil (XV), welches möglicherweise einen Übergang zu X vermitteln könnte, wurde auf 2 verschiedenen Wegen erhalten.

Das aus Phenylester-kohlensäurechlorid und O-Benzylhydroxylamin erhaltene Phenylurethan (XIII, Vers. 16) ergab bei der Umsetzung mit β-Alaninmethylester nach alkalischer Aufarbeitung das Benzylxy-

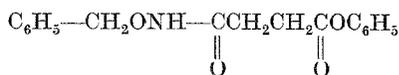
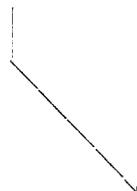
N-3-Benzylxy-5,6-dihydrouracil



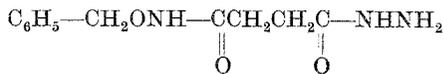
XIII



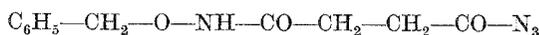
XIV



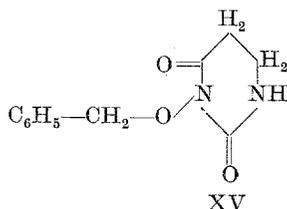
XVI



XVII



XVIII



XV

carbamoyl- β -alanin (XIV, Vers. 17). Durch Behandeln dieser Verbindung mit SOCl_2 in benzolischer Lösung erhält man in guter Ausbeute das N-3-Benzoyloxy-5,6-dihydrouracil (XV, Vers. 18). Die Verbindung ist gegen Alkali außerordentlich labil und geht unter Ringöffnung in das Ausgangsmaterial (XIV) über.

Die zweite Synthese der Verbindung XV führt vom Bernsteinsäurephenylesterchlorid aus durch Umsetzung mit 2 Mol O-Benzylhydroxylamin zum Phenylesteramid (XVI, Vers. 19). Mit Hydrazin erhält man daraus das Hydrazid XVII, welches mit NaNO_2 in das instabile Säureazid XVIII übergeht (Vers. 20).

Durch Erhitzen der benzolischen Lösung von XVIII erhält man unter N_2 -Abspaltung und cyclisierender Umlagerung ebenfalls das N-3-Benzoyloxy-5,6-dihydrouracil (XV).

Versuche, XV zu X zu dehydrieren, erübrigten sich nach der inzwischen gelungenen Synthese von X.

Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider* danke ich für die Anregung dieser Arbeit. Den Firmen Hoffmann-La Roche, Wien und Basel, sei für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

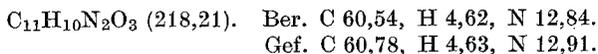
Alle Analysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak*, Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: Zu einer Lösung von 2,5 g Na in 150 ml absol. Alkohol werden bei 30° 16,6 g Benzyloxyharnstoff gegeben. Nach vorübergehender Lösung tritt dichte Na-Salzfällung auf. Nach Zugabe von 21,0 g β -Diäthoxypropionsäure-äthylester⁴ läßt man erst 3 Stdn. bei 20° stehen und kocht dann 17 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß unter Rückfluß. Nach dem Erkalten (4 Stdn. 10°) wird filtriert.

Als Rückstand bleiben 21,0 g Na-Salze, welche in 250 ml H_2O gelöst werden. Nach Einstellen sodaalkalischer Reaktion wird von 0,7 g Benzyloxyharnstoff filtriert. Das Filtrat gibt mit CH_3COOH 15,5 g (I) vom Schmp. $180\text{--}182^\circ$.

Das alkohol. Filtrat wird im Vak. zur Trockene verdampft, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst und von 0,6 g Benzyloxyharnstoff filtriert. Das Filtrat gibt beim Ansäuern weitere 1,0 g I vom Schmp. $170\text{--}180^\circ$. 16,5 g Rohprodukt (I), aus 240 ml 50proz. Alkohol umgelöst, geben 15,5 g reines N-1-Benzoyloxyuracil (I) vom Schmp. 185° (71% d. Th.).



Versuch 2: Der nach *Johnson*⁴ dargestellte β -Diäthoxypropionsäure-äthylester destilliert im Gegensatz zu den Angaben von *Deno*⁸ nach längerem

⁸ *N. C. Deno*, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2233 (1947).

Rückflußkochen unverändert. Dies dürfte auf die andersartige Darstellungsweise des Diäthoxypropionsäureesters zurückzuführen sein.

Eine glatte Alkoholabspaltung läßt sich erzielen, wenn man 39 g Diäthoxypropionester⁴ (Sdp.₁₀ 83—84°, $n_D^{20} = 1,413$) mit 0,1 g p-Toluolsulfonsäure unter einer kleinen Kolonne am Ölbad erhitzt. Bei 140—150° (Bad) destillieren innerhalb 30 Min. 7 ml Alkohol. Nach Steigern der Badtemp. auf 170—180° für 30 Min. erhält man weitere 3,2 ml Alkohol. Der Rückstand ein orangefarbenes Öl wird im Vak. destilliert. Man erhält 27,2 g (92% d. Th.) farblosen β -Äthoxyacrylsäure-äthylester vom Sdp.₁₀ 78—79°, $n_D^{20} = 1,4415$.

Versuch 3: Aus 0,25 g Na, 15 ml Alkohol und 1,66 g Benzyloxyharnstoff wird, wie in Versuch 1, das Na-Salz hergestellt. Zur Suspension gibt man 1,44 g β -Äthoxyacrylester. Nach 15stdg. Rückflußkochen (inhomogen) wird der Alkohol im Vak. abdestilliert und der Rückstand in 25 ml Wasser gelöst. Nach Einstellen sodaalkalischer Reaktion wird mit Tierkohle filtriert. Das Filtrat gibt beim Ansäuern 1,40 g I vom Schmp. 182—183°. Durch Umlösen aus verd. Alkohol erhält man 1,2 g (I) (55% d. Th.) vom Schmp. 185°. Die Mischprobe mit I (aus Vers. 1) ergab Identität.

Versuch 4: Aus 3,0 g β -Äthoxyacryloylchlorid in 25 ml absol. Benzol und 4,2 g Silbercyanat wird eine Lösung des Acylisocyanates bereitet⁶ und durch eine trockene Nutsche (G 4) in eine Lösung von 2,75 g O-Benzylhydroxylamin in 10 ml Benzol einfiltriert. Die entstandene Kristallisation wird filtriert [4,0 g III (68% d. Th.)]. Nach Umlösen aus verd. Alkohol erhält man 3,8 g reines III vom Schmp. 141—142°.

$C_{13}H_{16}N_2O_4$ (264,27). Ber. C 59,08, H 6,10, N 10,60, OC_2H_5 17,06.
Gef. C 59,24, H 6,11, N 10,63, OC_2H_5 16,97.

Versuch 5: Das Na-Salz von III wird durch Versetzen einer Lösung von 1,3 g III in 30 ml absol. Alkohol mit 0,12 g Na in 6 ml Alkohol, Verdampfen des Lösungsmittels bei 15° und Anreiben des Rückstandes mit absol. Äther erhalten. 0,5 g trockenes Na-Salz werden für 15 Min. im Ölbad auf 150° (Badtemp.) erhitzt (Gasentwicklung, Geruch nach Benzaldehyd). Nach dem Erkalten wird in 20 ml H₂O gelöst, mit Tierkohle filtriert und das Filtrat angesäuert. Man erhält 0,21 g I vom Schmp. 175—178°, aus verd. Alkohol: 182—185°. Die Mischprobe mit I (aus Vers. 1) ergab Identität.

Versuch 6: 5,2 g I werden mit 80 ml 27proz. HBr/Eisessig versetzt und 7 Stdn. am Wasserbad erhitzt, wobei zunächst fast vollständige Lösung eintritt, dann aber neue Kristallisation. Nach Stehen über Nacht bei 20° wird filtriert, mit wenig Eisessig und dann mit Äther gewaschen; man erhält so 4,0 g (HBr-haltiges) II, Zersp. 280—285°. Durch Umlösen aus 100 ml H₂O erhält man 2,4 g (73% d. Th.) reines N-1-Oxyuracil (II), Zersp. 280—286° (dabei teilweise Umwandlung in Uracil).

$C_4H_4N_2O_3$ (128,09). Ber. C 37,51, H 3,15, N 21,87.
Gef. C 37,57, H 3,25, N 21,75.

Die Verbindung gibt violettrote FeCl₃-Reaktion und zersetzt NaHCO₃ unter CO₂-Entwicklung.

Durch kurzes Rückflußerhitzen mit überschüss. Essigsäureanhydrid erhält man das nach Vakuumsublimation (160° Bad/10 Torr) bei 175—177° schmelzende O-Acetylderivat (V bzw. Va), welches keine FeCl₃-Reaktion mehr zeigt.

$C_6H_6N_2O_4$ (170,12). Ber. C 42,36, H 3,56, N 16,47.
Gef. C 42,55, H 3,57, N 16,55.

Durch kurzes Behandeln von V mit warmen Wasser wird die FeCl_3 -Reaktion wieder positiv. Nach 30min. Erwärmen von V mit H_2O auf dem Wasserbad erhält man II zurück.

Versuch 7: Uracil aus II: 150 mg II werden in 30 ml H_2O gelöst und an 30 mg 10proz. Pd/Kohle bei 20° reduziert. Nach 30 Min. ist mehr als 1 Mol H_2 (33 ml; Soll 26 ml) aufgenommen. Nach Filtration vom Katalysator wird im Vak. eingedampft und der Trockenrest mit 20 ml Alkohol ausgekocht. Der unlösliche Rückstand (20 mg, FeCl_3 -Reaktion noch positiv) wird aus H_2O umgelöst. Man erhält so weniger als 10 mg Uracil, Zersp. $330\text{--}335^\circ$. Die Mischprobe mit Uracil anderer Herkunft gab keine Depression.

Die alkohol. Mutterlauge gibt trotz genügender H_2 -Aufnahme noch starke FeCl_3 -Reaktion.

Versuch 8: 1,2 g rohe N-1-Oxyuracilcarbonsäure-(5) (IV)² wird 30 Min. bei $190\text{--}200^\circ$ Badtemp. gehalten (CO_2 -Entwicklung). Nach dieser Zeit wird die Masse bei 210° Badtemp. der Sublimation bei 10 Torr unterworfen. Man erhält 0,5 g Sublimat vom Zersp. $240\text{--}260^\circ$. Durch Umlösen aus Alkohol erhält man 180 mg II, Zersp. $265\text{--}270^\circ$. Zur völligen Reinigung muß noch aus wenig H_2O umgelöst werden; Zersp. $280\text{--}285^\circ$ (50 mg). Nach Mischprobe und Schmelzverhalten ist die Verbindung identisch mit II aus Vers. 6.

Versuch 9: 0,4 g N-1-Oxyuracil werden zu einer Lösung von 0,072 g Na in 20 ml absol. Alkohol gegeben und dann mit 0,38 ml Benzylbromid versetzt. Der Ansatz wird 2 Stdn. rückflußerhitzt (inhomogen). Nach dem Erkalten wird filtriert. Der Rückstand wird mit verd. NaHCO_3 -Lösung digeriert, wobei 0,1 g I, Schmp. $184\text{--}185^\circ$ (Mischprobe: ident), erhalten werden. Durch Eindampfen der alkohol. Mutterlauge lassen sich weitere 0,1 g I (Schmp. $179\text{--}183^\circ$) gewinnen. Außerdem geben die wäßrigen Filtrate noch starke FeCl_3 -Reaktion nach dem Neutralisieren, was auf nicht benzyliertes II hindeutet.

Versuch 10: Zu einer Lösung von 2,5 g Na in 90 ml absol. Alkohol werden 9,0 g Methoxyharnstoff, dann 20 g β -Diäthoxypropionsäure-äthylester gegeben. Nach 14 Stdn. Stehen bei 20° wird 12 Stdn. am Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußerhitzt. Nach Abdestillieren des Alkohols im Vak. wird der Rückstand in 30 ml H_2O gelöst, filtriert und mit konz. HCl eben kongosauer gemacht. Man erhält so 11,1 g VI (77% d. Th.), Schmp. $200\text{--}202^\circ$. Das rohe N-1-Methoxyuracil wird aus 40 ml H_2O umgelöst; Schmp. 202° .

$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ (142,11). Ber. N 19,71, OCH_3 21,84. Gef. N 19,76, OCH_3 21,33.

Versuch 11: Durch Lösen von 0,2 g NaHCO_3 und 0,3 g N-1-Oxyuracil (II) in 4 ml warmem Wasser (CO_2 -Entwicklung) und Versetzen der Lösung mit 15 ml Alkohol erhält man 0,31 g Na-Salz von II. 0,3 g dieses Na-Salzes werden mit 2 ml Alkohol, 3 ml H_2O , 0,1 g Soda und 0,3 g Dimethylsulfat unter Schütteln 10 Min. am Wasserbad erhitzt, wobei fast alles in Lösung geht. Der hergestellte Trockenrückstand wird mit 10 ml Benzol heiß extrahiert und filtriert. Das benzol. Filtrat scheidet nach dem Erkalten 20 mg VI, Schmp. 202° ab. Die Mischprobe mit VI aus Vers. 10 ergab Identität.

Versuch 12: 10 g β -Carbomethoxyaminoacrylsäure⁷ werden mit 170 ml Benzol und 5,5 ml SOCl_2 90 Min. am Wasserbad erhitzt. Die dunkle Lösung des Säurechlorids VII wird nach dem Erkalten durch eine trockene Glas-

sinternutsche filtriert und auf ca. 50% des ursprünglichen Volumens (im Vak.) eingengt. Unter Kühlung auf ca. 10° wird dann innerhalb 10 Min. eine Lösung von 17 g O-Benzylhydroxylamin in 100 ml Benzol unter Schütteln zugetropft. Mit leicht exothermer Reaktion wird der Ansatz dickflüssig. Nach 3stdg. Stehen bei 20° wird mit 400 ml Äther verdünnt und filtriert. Der Rückstand besteht aus 12,5 g O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid (H₂O-löslich) und 2,0 g einer nicht identifizierten Verbindung vom Schmp. 192° (in H₂O unlöslich).

Das benzolisch/ätherische Filtrat wird eingengt, der honigartige Rückstand in 100 ml *n*-NaOH + 70 ml Eis/H₂O gelöst (gute Kühlung nötig) und die alkal. Lösung nach der Filtration mit Eisessig angesäuert. Das Kristallisat wird mit Benzol ausgeschüttelt und die Benzollösung nach dem Trocknen auf ca. 40 ml eingengt. Durch Versetzen mit Petroläther erhält man 10,0 g VIII vom Schmp. 80—81°.

Zur Analyse wird das β -Carbomethoxyaminoacrylsäure-benzyloxyamid (VIII) aus Benzol/Petroläther umgelöst. Schmp. 82—84°.

C₁₂H₁₄N₂O₄ (250,25). Ber. C 57,59, H 5,64, N 11,20, OCH₃ 12,40.
Gef. C 57,71, H 5,76, N 11,22, OCH₃ 12,48.

Versuch 13: Das Na-Salz von VIII wird durch Vereinigen einer Lösung von 1,0 g Na in 15 ml absol. MeOH und einer konz. Lösung von 10,0 g VIII in absol. Methanol bei 10°, Einengen der Lösung im Vak. bei 10° bis zur beginnenden Kristallisation und Fällen mit 300 ml absol. Äther hergestellt (9,2 g Na-Salz).

9,0 g Na-Salz von VIII werden mit 12 ml reinem, trockenem Glykol verrührt, innerhalb 20 Min. auf 145° (Bad) erhitzt und 40 Min. bei dieser Temp. belassen. Nach dem Erkalten wird mit 80 ml H₂O verdünnt, 1 Stde. bei 0° belassen und von 0,15 g eines nicht identifizierten Nebenproduktes filtriert. Das Filtrat wird mit Tierkohle geschüttelt und nochmals filtriert. Durch Fällung mit Eisessig erhält man 6,0 g N-3-Benzylloxyuracil (IX) vom Schmp. 157° (bei 100° schmilzt die Verbindung im Kristallwasser). (IX) wird durch 3stdg. Trocknen im Trockenschrank bei langsamen Anheizen auf 105° H₂O-frei erhalten; 5,3 g nach dem Trocknen (61% d. Th.). Zur Analyse wird aus Benzol umgelöst (Schmp. 157—158°).

C₁₁H₁₀N₂O₃ (218,21). Ber. C 60,54, H 4,62, N 12,84.
Gef. C 60,77, H 4,55, N 12,90.

Versuch 14: 5,3 g N-3-Benzylloxyuracil IX werden mit 24 ml 27proz. HBr/Eisessig 2½ Stdn. am Wasserbad erhitzt. Nach ca. 20 Min. ist homogene Lösung eingetreten, dann beginnt neue Kristallisation. Nach dem Erkalten wird filtriert und mit wenig Eisessig und viel Äther gewaschen. 3,05 g Schmp. 290° (HBr-hältig). Aus 40 ml Wasser umgelöst, schmilzt das N-3-Oxyuracil bei 290—293°; Ausb. 2,5 g (80% d. Th.).

C₄H₄N₂O₃ (128,09). Ber. C 37,51, H 3,15, N 21,87.
Gef. C 37,65, H 3,07, N 21,63.

Das N-3-Oxyuracil (X) gibt mit dem isomeren N-1-Oxyuracil (II) (Vers. 6) eine Depression auf 260°. Die FeCl₃-Reaktion von X ist bichromatfarben. Die Verbindung schmilzt ohne stärkere Zersetzung. Die Hydrierung von 150 mg X in genau gleicher Weise, wie in Vers. 7 beim isomeren II angegeben, liefert trotz theoret. H₂-Aufnahme nur ca. 10 mg reines Uracil. Die Mutterlaugen gaben noch starke FeCl₃-Reaktion. Das mit Essigsäureanhydrid beim

Kochen erhältliche Diacetylderivat (XI) schmilzt nach der Vakuumsublimation (100 Torr/140°) bei 142—145°. Mit dem Acetylderivat V gibt es Depression. XI zeigt in kaltem Wasser keine FeCl₃-Reaktion. Nach kurzem Erwärmen wird sie jedoch positiv.

C₈H₈N₂O₅ (212,16). Ber. C 45,29, H 3,80, N 13,21.
Gef. C 46,01, H 3,77, N 13,20.

Versuch 15: 2,9 g β-Carbomethoxyaminoacrylsäure werden, wie in Vers. 12 angegeben, in das Säurechlorid verwandelt. Nach Abdestillieren von ca. 50% des Lösungsmittels (im Vak.) wird unter Kühlung und Rühren mit 2,0 g O-Methylhydroxylamin in 20 ml Benzol versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei 20° wird vom ausgeschiedenen O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid filtriert und mit Benzol nachgewaschen. Da der Eindampfrückstand nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde er in 10 ml absol. Methanol gelöst und unter Kühlung mit einer kalten Lösung von 0,4 g Na in 10 ml absol. Methanol versetzt. Durch Fällern mit 200 ml absol. Äther erhält man 3,0 g Na-Salz.

1,8 g dieses Na-Salzes werden zusammen mit 1,8 ml Äthylenglykol 20 Min. auf 100—110° (Badtemp.) erhitzt. Nach dem Erkalten wird in 5 ml H₂O gelöst, mit verd. HCl eben angesäuert (starke CO₂-Entwicklung zeigt an, daß teilweise Decarboxylierung eingetreten ist) und im Vak. am Wasserbad eingedampft. Der Trockenrückstand wird mit 3 × 20 ml CHCl₃ ausgekocht, die Chloroformlösung getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand wird aus Essigester umgelöst. Man erhält so 200 mg N-3-Methoxyuracil (XII) vom Schmp. 205—207°. Zur Analyse wird aus absol. Alkohol umgelöst (Schmp. 205—207°).

C₅H₆N₂O₃ (142,11). Ber. C 42,25, H 4,26, N 19,71, OCH₃ 21,84.
Gef. C 42,46, H 4,18, N 19,79, OCH₃ 21,71.

XII gibt mit dem isomeren N-1-Methoxyuracil (VI) bei der Mischprobe eine starke Depression.

Versuch 16: Zu einer Lösung von 23 g K₂CO₃ (H₂O-frei) in 100 ml H₂O werden 16,9 g O-Benzylhydroxylamin-hydrochlorid gegeben und der Ansatz bei + 5° unter heftigem Rühren mit 17 g Phenylesterkohlsäurechlorid in 60 ml Äther innerhalb 15 Min. versetzt. Nach Zugabe von weiteren 50 ml Äther wird noch 30 Min. nachgerührt. Die Ätherphase hinterläßt nach dem Trocknen und Abdestillieren 23,0 g Benzyloxycarbaminsäure-phenylester (XIII) vom Schmp. 40°. Zur Analyse wird XIII aus Petroläther (Sdp. 60—80°) umgelöst; Schmp. 44—45°.

C₁₄H₁₃NO₃ (243,25). Ber. N 5,76. Gef. N 5,71.

XIII gibt mit konz. wäßr. NH₃ Benzyloxyharnstoff.

Versuch 17: 7,3 g Phenylester XIII und 3,5 g β-Alaninmethylester werden am sied. Wasserbad 14 Stdn. erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in 25 ml 10proz. NaOH gelöst (2 Stdn., 20°), die Lösung mit Tierkohle filtriert und angesäuert. Man erhält so 5,9 g (82% d. Th.) Benzyloxycarbamoyl-β-alanin (XIV) vom Schmp. 120—122°. Durch Umlösen aus 60 ml H₂O erhält man 5,3 g XIV, Schmp. 120—122°.

C₁₁H₁₄N₂O₄ (238,24). Ber. C 55,45, H 5,92, N 11,76.
Gef. C 55,64, H 5,71, N 11,81.

Versuch 18: 1,2 g XIV werden in 100 ml Benzol mit 0,8 g SOCl_2 $2\frac{1}{2}$ Stdn. rückflußerhitzt. Nach Filtration von wenig Harzanteilen wird auf 15–20 ml eingeeengt, wobei 0,92 g (83% d. Th.) N-3-Benzoyloxy-5,6-dihydrouracil XV kristallisieren. Schmp. 118–120°, mit XIV starke Depression. Zur Analyse wird XV aus Benzol umgelöst (Schmp. 120°).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ (220,22). Ber. C 59,99, H 5,49, N 12,72.
Gef. C 60,20, H 5,49, N 12,86.

Versuch 19: 12 g Bernsteinsäurephenylesterchlorid werden in 250 ml absol. Äther unter gutem Rühren zu einer Lösung von 14 g O-Benzylhydroxylamin in 100 ml absol. Äther zugetropft. Nach 3stdg. Rühren wird filtriert (*F*).

Der Rückstand (17 g) wird mit 150 ml warmem Wasser digeriert. Nach dem Erkalten bleiben als unlöslicher Rückstand 5,9 g XVI vom Schmp. 60–70°. Das H_2O -Filtrat wird im Vak. eingeeengt und mit konz. HCl 8,5 g O-Benzylhydroxylamin-HCl zurückgewonnen.

Das Ätherfiltrat *F* wird auf 30 ml eingeeengt und mit Petroläther versetzt. Auf diese Weise erhält man weitere 9,2 g XVI, Schmp. 60–70°.

Beide Anteile des Amids XVI werden zusammen aus verd. Alkohol umgelöst. 13,7 g (85% d. Th.) XVI, Schmp. 74–78°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299,31). Ber. C 68,21, H 5,73, N 4,68.
Gef. C 68,23, H 5,57, N 4,82.

Versuch 20: 5,6 g Phenylesteramid (XVI) werden in 60 ml absol. Alkohol gelöst und bei 20° mit 0,35 g wasserfr. Hydrazin versetzt. Es tritt vorübergehend eine Fällung auf. Nach 18stdg. Stehen bei 20° wird der Alkohol bei 30° (Bad) abgezogen und der Rückstand mit Äther angerieben: 4,0 g rohes XVII, Schmp. 112–115°. Das schwierig zu reinigende Hydrazid gibt, in Alkohol gelöst, mit Äther/HCl ein bei 165–170° schmelzendes *Hydrochlorid*.

1,4 g Hydrazid-HCl (XVII) werden in verd. HCl (10 ml H_2O + 5 ml *n*-HCl) bei 0° gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 0,4 g NaNO_2 versetzt. Es scheidet sich ein Öl ab, das bald kristallisiert. Das Säureazid (XVIII) schmilzt, aus Benzol/Petroläther umgefällt, bei 50–53° (unter Gasentwicklung), Ausb. 0,6 g. Läßt man die wäßrige Suspension des Azids einige Zeit stehen, so bildet sich unter HN_3 -Entwicklung das bei 142° schmelzende Benzyloxysuccinimid⁹. Da sich auch die reine Verbindung beim Trocknen im Exsikkator verändert, konnte sie nicht analysiert werden.

Versuch 21: (XV) 0,6 g des frisch gereinigten Säureazids (XVIII) werden in 30 ml absol. Benzol 1 Stde. rückflußerhitzt (N_2 -Entwicklung). Nach Einengen der benzolischen Lösung kristallisieren 0,2 g N_3 -Benzyloxy-5,6-dihydrouracil (XV) vom Schmp. 120°. Die Verbindung ist nach der Mischprobe identisch mit (XV) aus (Versuch 18).

⁹ D. E. Ames und T. F. Grey, J. chem. Soc. [London] 1955, 631.