

1-Aryl-6-azauracile: Die Synthese von 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure und einiger ihrer Derivate

Von

J. Slouka

Aus dem Institut für organische, analytische und physikalische Chemie der
Palacký-Universität Olmütz (Olomouc, ČSSR)

(Eingegangen am 5. November 1962)

Cyanacetylurethan wurde mit einigen Diazoniumsalzen gekuppelt und die entstandenen Produkte (I) wurden cyclisiert. Eine Erwärmung auf höhere Temperatur führte zu den entsprechenden Nitrilen der 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (II), die Cyclisierung in alkalischem Medium ergab je nach der Reaktionsdauer Amide (III) dieser Säuren oder die 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (IV) selbst.

Im Vergleich mit den N-Alkyl-Derivaten ist die Zahl der bekannten N-Aryl-Derivate des 6-Azauracils viel kleiner.

Es sind dies einerseits die 2-Thio-3-aryl-6-azauracile, die von *Tišler* und *Vrbaški*¹ durch Cyclisierung von 4-Arylthiosemicarbazonen der α -Ketosäuren hergestellt wurden, weiter das 1-Phenyl-2-thio-3,5-dimethyl-6-azauracil², welches durch Cyclisierung des entsprechenden Thiosemicarbazons bereitet wurde, und zuletzt einige Urethanderivate der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäuren, welche von *Whiteley* und *Yapp*³ durch Cyclisierung von Phenylhydrazonen des Mesoxalyl-diurethans in alkalischem Medium hergestellt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Synthese einiger weiterer Derivate der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure Aufmerksamkeit gewidmet.

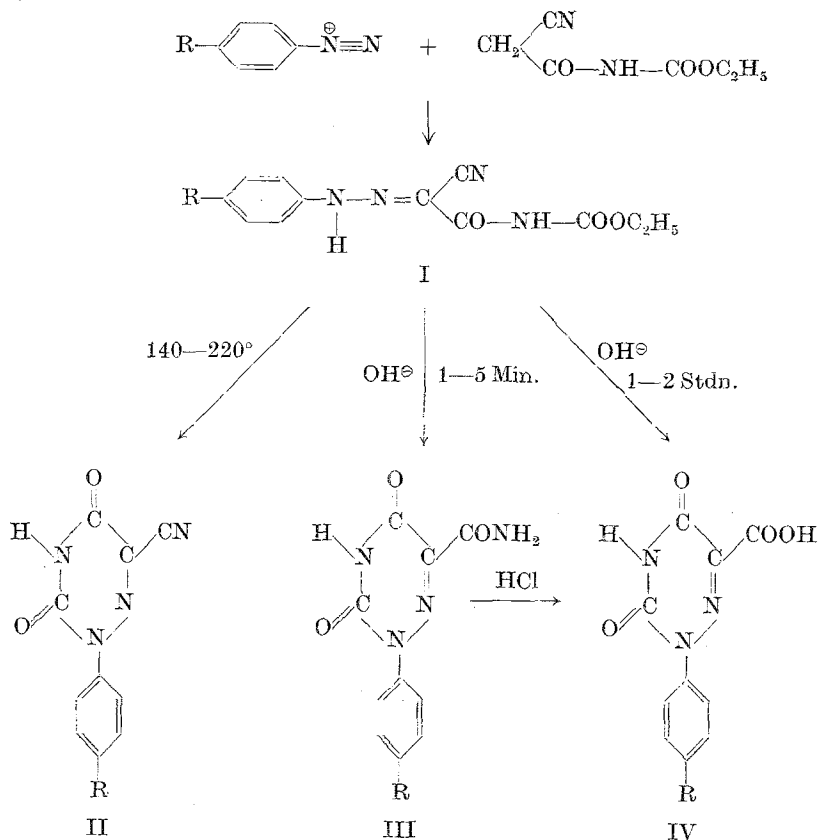
Durch Kupplung von Diazoniumsalzen mit Cyanacetylurethan in wäbrigem Pyridin oder mittels Natriumacetat wurden entsprechende

¹ *M. Tišler* und *Z. Vrbaški*, J. Org. Chem. **25**, 770 (1960). *S. Bodforss*, Ann. Chem. **639**, 125 (1961).

² *J. A. Elvidge* und *F. S. Spring*, J. Chem. Soc. [London] **1949**, 135.

³ *M. A. Whiteley* und *D. Yapp*, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 521.

Phenylhydrazone-cyanacetylurethane (I) hergestellt und diese weiter cyclisiert:



a) R = H; b) R = CH₃; c) R = Br

Durch Erwärmen über den Schmelzpunkt wurden aus den Phenylhydrazonen (I) die entsprechenden 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrile (II) erhalten. Das gleiche Resultat ergab auch die durch Kochen der Phenylhydrazone (I) in Xylol durchgeführte Cyclisierung.

Beim Erwärmen von Phenylhydrazonen (I) in alkalischem Medium verlief neben der Cyclisierung gleichzeitig auch die Verseifung der Nitrilgruppe, so daß man je nach der Erwärmungsdauer verschiedene Produkte erhalten kann.

Bei einer sehr kurzen Reaktionszeit (von einigen Sekunden) entstand eine Mischung von Nitrilen (II) und 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäureamiden (III). Bei etwas längerer Reaktionszeit (1—5 Min.) wurden als Reaktionshauptprodukte Amide (III) gewonnen. Eine noch längere Reaktionszeit (1—2 Stunden) führte dann zu den eigentlichen 1-Phenyl-6-

azauracil-5-carbonsäuren (IV). Diese Säuren wurden auch durch saure Verseifung der Amide (III) hergestellt.

Experimenteller Teil

Phenylhydrazono-cyanacetylurethan (Ia)

Die Lösung von 4,2 g Cyanacetylurethan⁴ (26,9 mMol) in 600 ml Wasser und 20 ml Pyridin wurde auf 0° abgekühlt und nach Zugabe von etwa 200 g zerstoßenem Eis unter kräftigem Umrühren eine Lösung von Benzoldiazoniumchlorid (aus 24,7 mmol Anilinhydrochlorid) zusetzt. Der ausgeschiedene gelbe Niederschlag wurde nach 15 Min. abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 4,6 g (71,8% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 191—193°.

$C_{12}H_{12}N_4O_3$ (260,25). Ber. N 21,53. Gef. N 21,32.

p-Tolylhydrazono-cyanacetylurethan (Ib)

Dieser Stoff wurde analog aus 3,5 g Cyanacetylurethan (22,4 mMol) und 20,2 mMol diazot. p-Toluidinhydrochlorid in einer Ausb. von 4,8 g (86,6% d. Th.) hergestellt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol hellgelbe Kristalle, Schmp. 176—178°.

$C_{13}H_{14}N_4O_3$ (274,27). Ber. N 20,43. Gef. N 20,39.

p-Bromphenylhydrazono-cyanacetylurethan (Ic)

Die Lösung von p-Brombenzoldiazoniumacetat (aus 20,0 mMol p-Bromanilin) wurde mit einer Lösung von 10 g krist. Natriumacetat in 30 ml Wasser versetzt und in Teilmengen unter kräftigem Rühren zu einer Lösung von 4,2 g Cyanacetylurethan (26,9 mMol) und 20 g krist. Natriumacetat in 900 ml H₂O zugegeben. Der ausgeschiedene gelbe voluminöse Niederschlag wurde nach 2 Stdn. abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 6,6 g (97,3% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Kristalle, Schmp. 204—206°.

$C_{12}H_{11}BrN_4O_3$ (339,15). Ber. N 16,52. Gef. N 16,47.

1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäurenitril (IIa)

a) 500 mg Phenylhydrazon Ia (1,9 mMol) wurde 25 Min. im Ölbad auf 190—210° (Temperatur des Bades) erwärmt. Die Schmelze wurde dann durch Kochen mit Wasser (150 ml) extrahiert, der Wassereextrakt warm filtriert und dann abgekühlt. Es wurden 260 mg (63,2% d. Th.) gelblicher Kristalle ausgeschieden. Nach Umkristallisieren aus Wasser fast farblose Kristalle, Schmp. 243—245°.

b) Die Mischung von 500 mg Phenylhydrazon Ia und 25 ml Xylol wurde 30 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde warm filtriert, auf etwa 2 ml eingengt und abgekühlt. Es wurden 330 mg (80,2% d. Th.) gelblicher Kristalle ausgeschieden. Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 243—245°.

$C_{10}H_6N_4O_2$ (214,18). Ber. N 26,16. Gef. N 26,00.

⁴ M. Conrad und A. Schulze, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 735 (1909).

1-(p-Tolyl)-6-azauracil-5-carbonsäurenitril (IIb)

a) Aus 500 mg p-Tolylhydrazon Ib (1,8 mMol) wurden durch Schmelzen bei 180—200° und entsprechende weitere Verarbeitung 320 mg (76,9% d. Th.) Nitril erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 229—231°.

b) Aus 500 mg p-Tolylhydrazon Ib wurde durch 30stdg. Kochen in 30 ml Xylol und Aufarbeitung 400 mg (96,2%) Nitril erhalten. Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 229—231°.

$C_{11}H_8N_4O_2$ (228,21). Ber. N 24,55. Gef. N 24,58.

1-(p-Bromphenyl)-6-azauracil-5-carbonsäurenitril (IIc)

a) Aus 500 mg p-Bromphenylhydrazon Ic (1,5 mMol) wurden durch Schmelzen bei 210—220° und nach weiterer Verarbeitung 310 mg (71,7% d. Th.) Nitril erhalten. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 245—247°.

b) Aus 500 mg p-Bromphenylhydrazon Ic wurde durch 30stdg. Kochen in 25 ml Xylol und Aufarbeitung 380 mg (87,9% d. Th.) Nitril bereitet. Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 245—247°.

$C_{10}H_5BrN_4O_2$ (293,08). Ber. N 19,12. Gef. N 19,10.

1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäureamid (IIIa)

Eine Suspension von 1,0 g Phenylhydrazon Ia (3,8 mMol) in 10 ml 5proz. KOH wurde so lange gekocht, bis sich aus der entstandenen Lösung Ammoniak zu entwickeln begann (einige Minuten). Die Lösung wurde dann filtriert und mit konz. HCl zum pH 0 angesäuert. Es wurden 720 mg (80,7% d. Th.) Amid ausgeschieden, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle bildete. Schmp. 279—281°.

$C_{10}H_8N_4O_3$ (232,20). Ber. N 24,13. Gef. N 23,94.

1-(p-Tolyl)-6-azauracil-5-carbonsäureamid (IIIb)

Dieser Stoff wurde analog aus 1,0 g p-Tolylhydrazon Ib (3,6 mMol) in einer Ausb. von 800 mg (89,1% d. Th.) hergestellt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 291—293°.

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ (246,22). Ber. N 22,76. Gef. N 22,67.

1-(p-Bromphenyl)-6-azauracil-5-carbonsäureamid (IIIc)

Aus 1,0 g p-Bromphenylhydrazon Ic (3,0 mMol) wurden analog 840 mg (91,57% d. Th.) Amid gewonnen. Nach Umkristallisieren aus Äthanol, dann mehrmals aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 293—295°.

$C_{10}H_7BrN_4O_3$ (311,10). Ber. N 18,01. Gef. N 18,05.

1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (IVa)

a) Eine Suspension von 1,0 g Phenylhydrazon Ia (3,8 mMol) in 18 ml n-KOH wurde 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde dann filtriert, auf ein kleines Volumen eingengt und angesäuert. Es wurde 850 mg (82,27% d. Th.) Säure als Dihydrat ausgeschieden, welches nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle bildete. Schmp. 202—204° nach vorheriger Abgabe von Kristallwasser.

b) Eine Suspension von 400 mg Rohamid III a (1,5 mMol) in 15 ml 7*n*-HCl wurde unter Rückfluß 30 Min. gekocht. Die Lösung wurde dann filtriert, stark eingengt und abgekühlt. 320 mg (77,3% d. Th.) Säuredihydrat wurden ausgeschieden. Bei 100—110° entweicht Kristallwasser. Schmp. 202—204°.

$C_{10}H_7N_3O_4 \cdot 2 H_2O$ (269,21). Ber. N 15,61. Gef. N 15,62.

Nach 3stdg. Trocknen bei 110—130° wurde die Probe wieder analysiert.

$C_{10}H_7N_3O_4$ (233,18). Ber. N 18,02. Gef. N 17,95.

1-(p-Tolyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (IV b).

Dieser Stoff wurde analog IV a auf beide Arten in entsprechenden Ausbeuten hergestellt. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser wurden farblose Kristalle gewonnen, welche bei 100—110° Kristallwasser abgaben und bei 209—211° schmolzen. Für die Analyse wurde der Probe 3 Stdn. bei 120—130° getrocknet.

$C_{11}H_9N_3O_4$ (247,21). Ber. N 17,00. Gef. N 17,12.

1-(p-Bromphenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (IV c)

Auch dieser Stoff wurde analog auf beide Arten in entsprechenden Ausbeuten hergestellt. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 217—219°. (Bei 150° trübten sich die durchsichtigen Kristalle)

$C_{10}H_6BrN_3O_4$ (312,09). Ber. N 13,46. Gef. N 13,31.