

1-Aryl-6-azauracile, 8. Mitt.¹:

Herstellung von p-Carboxy-, p-Acetyl- und
p-Sulfamoylphenylderivaten

Von

Jan Slouka

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

(Eingegangen am 19. Dezember 1967)

In Fortsetzung unserer Synthesen wurden aus p-Aminobenzoessäure, ihrem Äthylester, p-Aminoacetophenon und Sulfanilamid die entsprechenden Arylhydrazono-cyanacetylcarbaminsäureäthylester (**1 a—1 d**), 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrile (**2 a—2 d**), 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäure (**3 a—3 d**) und die Thioamide (**4 a—4 d**) dieser Säuren hergestellt. Durch Decarboxylierung der Säure **3 a** wurde 1-(p-Carboxyphenyl)-6-azauracil (**5 a**) gewonnen.

From p-aminobenzoic acid, its ethyl ester, p-aminoacetophenone and sulfanilamide the corresponding ethyl arylhydrazonocyanacetylcarbamidates (**1 a—1 d**), 1-aryl-6-azauracil-5-carboxylic acid nitriles (**2 a—2 d**), carboxylic acids (**3 a—3 d**) and thioamides (**4 a—4 d**) have been prepared. Decarboxylation of **3 a** yielded 1-(p-carboxyphenyl)-6-azauracil (**5 a**).

In der vorliegenden Mitteilung wird die Herstellung einiger in p-Stellung durch einen Substituenten mit schwachem —M-Effekt substituierten 1-Phenyl-6-azauracilderivaten beschrieben.

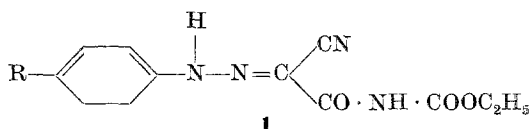
In üblicher Weise wurden aus p-Aminobenzoessäure und ihrem Äthylester sowie aus p-Aminoacetophenon und Sulfanilamid mit guter Ausbeute die entsprechenden Arylhydrazonocyanacetylcarbaminsäureäthylester (**1 a** bis **1 d**) gewonnen. Durch alkalische Cyclisierung wurden diese Hydrazone, wieder in guter Ausbeute, in die entsprechenden Nitrile von 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (**2 a—2 d**) übergeführt; mit vorzüglicher Aus-

¹ 7. Mitt.: J. Slouka und P. Peč, Mh. Chem. **98**, 1201 (1967).

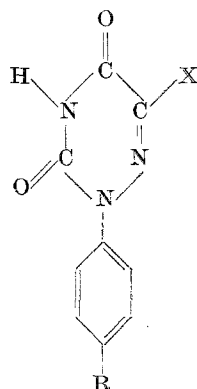
beute konnten diese Nitrile auch durch thermische Cyclisierung erhalten werden.

Durch saure Verseifung wurden aus den Nitrilen (**2**) Monohydrate von 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (**3a—3d**) hergestellt. Bei dem Nitril **2b** wurde unter den gegebenen Reaktionsbedingungen gleichzeitig die Carbäthoxygruppe verseift, so daß als Reaktionsprodukt die Säure **3a** entstand. Beim Erwärmen über den Schmelzpunkt wurden zwar alle Säuren decarboxyliert, einen glatten Verlauf nahm aber diese Reaktion nur bei der Säure **3a**, aus der mit guter Ausbeute 1-(p-Carboxyphenyl)-6-azauracil (**5a**) gewonnen wurde. Die Decarboxylierung der übrigen Säuren verlief unter weitergehender Zersetzung und führte zu keinem einheitlichen Produkt.

In üblicher Weise wurden die Nitrile **2** in die entsprechenden Thioamide (**4a—4d**) übergeführt.



- a) R = —COOH
- b) R = —COOC₂H₅
- c) R = —COCH₃
- d) R = —SO₂NH₂



- 2: X = —CN
- 3: X = —COOH
- 4: X = —CSNH₂
- 5: X = —H

Experimenteller Teil

Arylhydrazonocyanacetylcarbamidsäureäthylester (1)

20 mMol des entsprechenden aromatischen Amins wurden in 40—50 ml eiskaltem Wasser, 10—13 ml konz. HCl und 20 g Eis mit 1,4 g NaNO₂ diazotiert; die Diazoniumsalzlösung wurde unter Mischung und Abkühlen zu einer abgekühlten Lösung von 4,3 g Cyanacetylurethan und 50 g CH₃COONa · 3 H₂O in 900 ml Wasser nach vorheriger Zugabe von 200 g Eis zugefügt. (Für das Hydrazon **1a** wurden nur 30 g CH₃COONa · 3 H₂O verwendet.) Die ausgeschiedenen Hydrazone **1a—1d** wurden nach 3 Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Analyse wurden sie aus Äthanol oder CH₃COOH umkristallisiert und im Vak. bei 70° getrocknet (Tab. 1).

Tabelle 1

Sub- stanz	R	Formel	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.	% C Ber./ Gef.	% H Ber./ Gef.	% N Ber./ Gef.
1a	—COOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₅	270—274 (Zers.)	98	51,31 51,10	3,98 3,98	18,42 18,09
1b	—COOC ₂ H ₅	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₅	200—202 (Zers.)	97	54,21 54,28	4,85 4,99	16,86 17,03
1c	—COCH ₃	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₄	203—205 (Zers.)	97,5	55,62 55,58	4,67 4,71	18,54 18,40
1d	—SO ₂ NH ₂	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₅ S	218—220 (Zers.)	99	42,48 42,14	3,86 3,90	20,64 20,41

1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrile (2)

a) Alkalische Cyclisierung (Methode A): Eine Mischung von 1 mMol eines Hydrazons **1**, 110 mg Na₂CO₃ (im Falle des Hydrazons **2a** 220 mg Na₂CO₃) und 10—15 ml H₂O wurde auf dem Wasserbad bis zur Auflösung und dann noch 10—15 Min. erwärmt. Die Lösung wurde filtriert, mit CH₃COOH angesäuert und abgekühlt. Zur Analyse wurden die Nitrile durch Umkristallisieren aus Wasser oder Äthanol-Wasser gereinigt und im Vak. bei 130° getrocknet (Tab. 2).

b) Thermische Cyclisierung (Methode B): Ein Gemisch vom 1,0 g des entsprechenden Hydrazons **1** und 50 ml Xylol wurde 60—90 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Xylol wurde dann abdestilliert und der Rückstand aus Wasser oder aus Äthanol—Wasser umkristallisiert. Zur Analyse wurden die Stoffe wie bei der Methode A gereinigt. Weitere Einzelheiten führt die Tab. 2 an.

Tabelle 2

Sub- stanz	R	Formel	Schmp., °C	Ausb., % d. Th. (Methode)	% C Ber./ Gef.	% H Ber./ Gef.	% N Ber./ Gef.
2a	—COOH	C ₁₁ H ₆ N ₄ O ₄	282—284 (Zers.)	80 (A)	51,17 50,93	2,34 2,45	21,70 21,52
2b	—COOC ₂ H ₅	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄	231—233	82 (A) 87 (B)	54,55 54,73	3,52 3,68	19,58 19,71
2c	—COCH ₃	C ₁₂ H ₈ N ₄ O ₃	224—226	90 (A) 83 (B)	56,25 56,48	3,15 3,30	21,87 22,07
2d	—SO ₂ NH ₂	C ₁₀ H ₇ N ₅ O ₄ S	279—281	86 (A) 81 (B)	40,96 41,07	2,41 2,32	23,89 23,75

1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (3)

Eine Mischung von 1 mMol des entsprechenden Nitrils **2** mit HCl (für 1 mMol **2a** und **2b** wurden 100 ml, für **2c** 15 ml und für **2d** 9 ml 25proz. HCl verwendet) wurde unter Rückfluß gekocht, bei den Nitrilen **2a** sowie **2b**

5 Stdn., bei den übrigen 3 Stdn. Nach der Abkühlung wurden die farblosen Monohydrate der Säuren **3** abgesaugt, an der Luft getrocknet und gewogen. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurden Verbindungen $3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in farblosen Nadeln gewonnen. Durch Trocknen bei 140° bis zum konstanten Gewicht wurde bei allen Hydraten eine dem Verlust vom 1 Mol H_2O entsprechende Gewichtsabnahme festgestellt. Die Schmelzpunkte der Hydrate und der wasserfr. Säuren sind identisch, nur bei **3 d** kann man einen Unterschied feststellen (Schmp. $3 \text{ d} \cdot \text{H}_2\text{O}$ $160\text{--}162^\circ$, wasserfr. **3 d** [unter Zers.] $261\text{--}263^\circ$). Die Nitrile **2 a** und **2 b** gaben bei der Verseifung dieselbe Säure (**3 a**) (Tab. 3).

Tabelle 3

Substanz	R	Formel *	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
3 a	—COOH	$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_6$	285—287 (Zers.)	91,5 (aus dem Nitril 2 a) 88,5 (aus dem Nitril 2 b)
3 c	—COCH ₃	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$	216—218 (Zers.)	85,2
3 d	—SO ₂ NH ₂	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$	261—263 (Zers.)	88,7

1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurethioamide (4)

Eine Lösung von 0,5 mMol des entsprechenden Nitrils **2** in schwach alkalischem wäßr. Medium (bei Nitril **2 a** wurden 6 ml 5proz. NH_3 , bei **2 b** 40 ml 0,5proz. Na_2CO_3 , bei **2 c** und **2 d** 15 ml 2proz. NH_3 verwendet) wurde mit H_2S gesättigt und das Reaktionsgemisch im geschlossenen Gefäß bei Zimmertemp. belassen. Die Reaktionsdauer betrug 15 Stdn. beim Nitril **2 a**, 5 Stdn. bei den Nitrilen **2 b** und **2 c** und 7 Stdn. bei **2 d**. Dann wurde mit

Tabelle 4

Substanz	R	Formel *	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
4 a	—COOH	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	295—298 (Zers.)	89,0
4 b	—COOC ₂ H ₅	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$	251—253 (Zers.)	84,3
4 c	—COCH ₃	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	250—252 (Zers.)	95,5
4 d	—SO ₂ NH ₂	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$	263—265 (Zers.)	79,4

* Die Analysen (CH, N) bestätigten die angegebenen Formeln.

CH₃COOH angesäuert und der ausgeschiedene kristalline Niederschlag abgesaugt, mit Wasser durchgewaschen und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol oder Äthanol—Wasser wurden die Thioamide **4** in gelben Kriställchen gewonnen (Tab. 4).

1-(p-Carboxyphenyl)-6-azauracil (5a)

Die wasserfr. Säure **3a** (1 mMol) wurde in einem Metallbad auf 250—300° bis zum Endpunkt der Decarboxylierung erwärmt. Durch 2maliges Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser wurden 180 mg (77,2%) einer farblosen kristallinen Substanz, Schmp. 340—342° (Zers.), erhalten.

C₁₀H₇N₃O₄. Ber. C 51,51, H 3,03, N 18,02.
Gef. C 51,72, H 3,25, N 18,11.