

Verwendung von Azlactonen zu Synthesen der
heterocyclischen Verbindungen. I

Synthese von 6-Azauracilen

VON J. SLOUKA und K. NALEPA

Inhaltsübersicht

In dieser Arbeit ist eine einfache Umwandlung einiger Azlactone auf 2-Thio-6-azauracile beschrieben, aus welchen weiter zugehörige Azauracile hergestellt wurden. Auf diese Weise wurden 6-Azauracile hergestellt, die in der Lage 5 durch Benzyl-, o-Methoxybenzyl-, 3,4-Dimethoxybenzyl- und Cyclohexylgruppe substituiert wurden.

Azlactone sind mit Hinsicht auf ihre leichte Zugänglichkeit ein sehr geeignetes Ausgangsmaterial für die Synthese mehrerer heterocyclischer Verbindungen. In dieser Arbeit wird auf die Vorteilhaftigkeit der Benützung einiger Azlactone zur Synthese von 5-substituierten 6-Azauracilen hingewiesen.

Azlactone wurden auf zugehörige Ketosäuren gespalten, die ohne Isolation in zugehörige Thiosemicarbazone (I) übergeführt wurden, durch deren alkalische Cyclisierung die zugehörigen 2-Thio-6-azauracile (II) gewonnen wurden. Diese wurden weiter durch Oxydation von KMnO_4 in die entsprechenden 6-Azauracile (III) übergeführt:

Die Spaltung von Azlactonen und die weitere Umänderung auf den zugehörigen 6-Azauracil verläuft mit verschiedener Leichtigkeit, welche abhängig von dem Charakter der Substituenten R_1 und R_2 ist.

Sind die Substituenten aromatisch, wie in den Fällen a), b) und c), bewährt sich am besten die alkalische Spaltung, die unter Anwesenheit von Thiosemicarbazid mit hoher Ausbeute direkt zu den entsprechenden 3-Mercapto-5-hydroxy-6-benzyl-1,2,4-triazinen II ohne Isolation des vorübergehend entstehenden Thiosemicarbazon führt. (Methode A.) 2-Phenyl-4-cyclohexylidenoxazol(5) ergibt durch diese Methode das zugehörige Triazin nur in einer Ausbeute von etwa 40%. 2-Phenyl-4-isopropylidenoxazol(5) ergab das zugehörige Triazin in einer noch bedeutend niedrigeren Ausbeute.

3-Mercapto-5-hydroxy-6-(3',4'-dimethoxybenzyl)-1,2,4-triazin (IIb)

Dieser Stoff wurde analog aus 619 mg 2-Phenyl-4-(3',4'-dimethoxybenzyliden)-oxazol(5) (2,0 mMol), 1,2 g KOH und 182 mg Thiosemicarbazid (2,0 mMol) in 50 ml Wasser hergestellt. Die Ausbeute beträgt 500 mg (89,5%). Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 207–208°.

$C_{12}H_{13}O_3N_3S$ (279,25) ber. N 15,05; gef. N 14,92.

3-Mercapto-5-hydroxy-6-benzyl-1,2,4-triazin (IIc)

Dieser Stoff wurde analog aus 500 mg 2-Phenyl-4-benzyliden-oxazol(5) (2,0 mMol), 800 mg KOH und 182 mg Thiosemicarbazid (2,0 mMol) in 50 ml Wasser hergestellt. Die Ausbeute betrug 78,5%. Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 194–195°. Der Stoff stimmt in allen Eigenschaften mit dem auf andere Art vorbereiteten Triazin überein²⁾.

3-Mercapto-5-hydroxy-6-cyclohexyl-1,2,4-triazin (II d)

a) Die Suspension von 1,9 g 2-Phenyl-4-cyclohexylidenoxazol(5) (7,9 mMol) in der Lösung von 3,5 g KOH in 50 ml Wasser wurde 6 Stunden unter Rückflußkühler gekocht. Nachher wurden 750 mg Thiosemicarbazid (8,2 mMol) zugesetzt und alles weitere 4 Stunden gekocht. Die Lösung wurde dann mit Aktivkohle gereinigt, filtriert und bis pH 2 angesäuert. Der ausgeschiedene weiße Niederschlag des rohen Triazin wurde dann abgesaugt und durch Suspendierung in der Lösung von 30 ml 37% HCl und 10 ml Wasser und durch 12stündiges Kochen der Suspension unter Rückflußkühler von Ballaststoffen befreit. Nach Verdünnung mit Wasser (200 ml) und nach Abkühlung wurde der Niederschlag von Triazin II d abgesaugt. Die Ausbeute beträgt 42,1%. Nach Umkristallisieren aus Ethanol-Wasser, Schmp. 266–268°.

b) Cyclohexylglyoxylsäurethiosemicarbazon (Id) (560 mg) wurde in 20 ml Wasser suspendiert und der pH-Wert durch Zusetzung von 2N-KOH auf 12 zugerichtet. Die Reaktionsmischung wurde dann 3 Stunden im Dampfbad aufgewärmt, mit Aktivkohle gereinigt, filtriert und mit Essigsäure bis pH 4–3 angesäuert. Die Ausbeute des ausgeschiedenen Triazin beträgt 470 mg (91,1%). Nach Umkristallisieren aus Ethanol-Wasser Schmp. 266–267°.

$C_9H_{13}ON_3S$ (211,2) ber. N 19,90; gef. N 20,08.

Methode: B

Cyclohexylglyoxylsäurethiosemicarbazon (Id)

Die Suspension von 1,1 g 2-Phenyl-4-cyclohexylidenoxazol(5) (4,6 mMol) in der Mischung von 25 ml 37% HCl und 10 ml Wasser wurde 16 Stunden unter Rückflußkühler gekocht. Dann wurde 5 ml 37% HCl zugesetzt und weitere 6 Stunden gekocht. Die Lösung wurde dann mit 160 ml Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat wurde unter Rühren mit 450 mg Thiosemicarbazid (4,9 mMol) versetzt. Nach einer Zeit schied sich der weiße, kristallische Niederschlag von Thiosemicarbazon ab, der nach Abstehen von einigen Stunden abgesaugt wurde.

Die Ausbeute beträgt 560 mg (53,6%). Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 195–197° (Zers.).

$C_9H_{15}O_2N_3S$ (229,2) ber. N 18,33; gef. N 18,24.

²⁾ J. BOUGAULT, L. DANIEL, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **186**, 151 (1928).

Dimethylbrenztraubensäurethiosemicarbazon (Ie)

Die Suspension von 1,21 g 2-Phenyl-4-isopropylidenoxazol(5) (6,0 mMol) in 10 ml 37% HCl und 4 ml Wasser wurde 6 Stunden unter Rückflußkühler gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgekühlt, filtriert und der Niederschlag auf dem Filter mehrmals mit Wasser gewaschen. Zu den zusammengeführten Filtraten von einem Volumen etwa 20 ml wurde 560 mg Thiosemicarbazid (6,0 mMol) hinzugefügt. Nach Abkühlen (4°) schieden 720 mg (63,4%) Thiosemicarbazon aus. Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 176–178° (Zers.). Von GUT und PRYSTAŠ¹⁾ angeführter Schmelzpunkt beträgt 162–164°.

$C_6H_{11}O_2N_3S$ (189,2) ber. N 22,21; gef. N 22,13.

3,5-Dioxo-6-(*o*-methoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin (IIIa)

250 mg Triazin IIa (1,0 mMol) wurden in 6 ml Wasser suspendiert und durch Zusatz von 2N-KOH in Lösung überführt. Zu dieser Lösung wurde teilweise die Lösung von 316 mg $KMnO_4$ (2,0 mMol) in 10 ml warmem Wasser zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und MnO_2 auf dem Filter mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Die vereinigten Filtrate mit einem Umfang von 50 ml wurden mit konz. HCl bis zum pH 0 angesäuert und der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Die Ausbeute beträgt 160 mg (68,7%). Nach Umkristallisieren aus Ethanol-Wasser Schmp. 166–167°.

$C_{11}H_{11}O_3N_3$ (233,2) ber. N 18,02; gef. N 18,08.

3,5-Dioxo-6-(3',4'-dimethoxybenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin (IIIb)

Der Stoff wurde analog aus 250 mg Triazin IIb (0,9 mMol) und 280 mg $KMnO_4$ (1,8 mMol) hergestellt. Die Ausbeute beträgt 150 mg (63,3%). Nach Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 184–185°.

$C_{12}H_{13}O_4N_3$ 263,25) ber. N 15,96; gef. N 16,11.

3,5-Dioxo-6-cyclohexyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin (IIIc)

Der Stoff wurde analog aus 422 mg Triazin IIc (2,0 mMol) in 8 ml Wasser und 632 mg $KMnO_4$ (4,0 mMol) in 18 ml heißem Wasser mit einer Ausbeute 350 mg (89,7%) hergestellt. Nach Umkristallisieren aus der Mischung von Ethanol-Wasser Schmp. 262–263°. Dieser Stoff sublimiert bei einer Temperatur über 170°.

$C_9H_{13}O_2N_3$ (195,2) ber. N 21,53; gef. N 21,55.

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

Bei der Redaktion eingegangen am 3. März 1962.