

1-Aryl-6-azauracile, 4. Mitt.:

Die Synthese des 1-Phenyl-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl-(3')]-6-azauracils und einiger seiner Derivate

Von

Jan Slouka und Pavel Peč

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

(Eingegangen am 13. September 1965)

Arylhydrazon-cyanoacetylcarbamidsäureäthylester (I) wurde durch Einwirkung einer Na_2CO_3 -Lösung auf 1-Aryl-5-cyan-6-azauracile (II)^{1, 2} cyclisiert. Nitrile (II) wurden durch Addition von Hydroxylamin in entsprechende Amidoxime (III) übergeführt, welche durch Kochen mit Acetanhydrid die zugehörigen 1-Aryl-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl(3')]-6-azauracile (IV) lieferten.

Aryl hydrazone-cyanoacetylcarbamic acid ethyl esters (I) have been cyclized in Na_2CO_3 soln. yielding 1-aryl-5-cyano-6-azauraciles (II)^{1, 2}. Addition of NH_2OH to the nitriles (II) gave the corresponding amidoximes (III), which by refluxing with Ac_2O were converted to the corresponding 1-aryl-5-[5'-methyl-1', 2', 4'-oxdiazolyl(3')]-6-azauraciles (IV).

Nitrile der 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (II) sind sehr reaktiv. Sie können leicht verseift werden^{1, 3} und addieren unter sehr milden Bedingungen H_2S ².

In der vorliegenden Mitteilung wird die Addition dieser Nitrile II an Hydroxylamin beschrieben, welche auch sehr leicht verläuft und zu den entsprechenden Amidoximen der 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren (III) führt. Die Durchführung der Reaktion ist sehr einfach.

Die Überführung der Amidoxime III in die entsprechenden 1-Aryl-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl-(3')]-6-azauracile (IV) wurde durch 30min. Kochen in Acetanhydrid und nachfolgende Zersetzung der Reaktionsmischung mit Wasser durchgeführt.

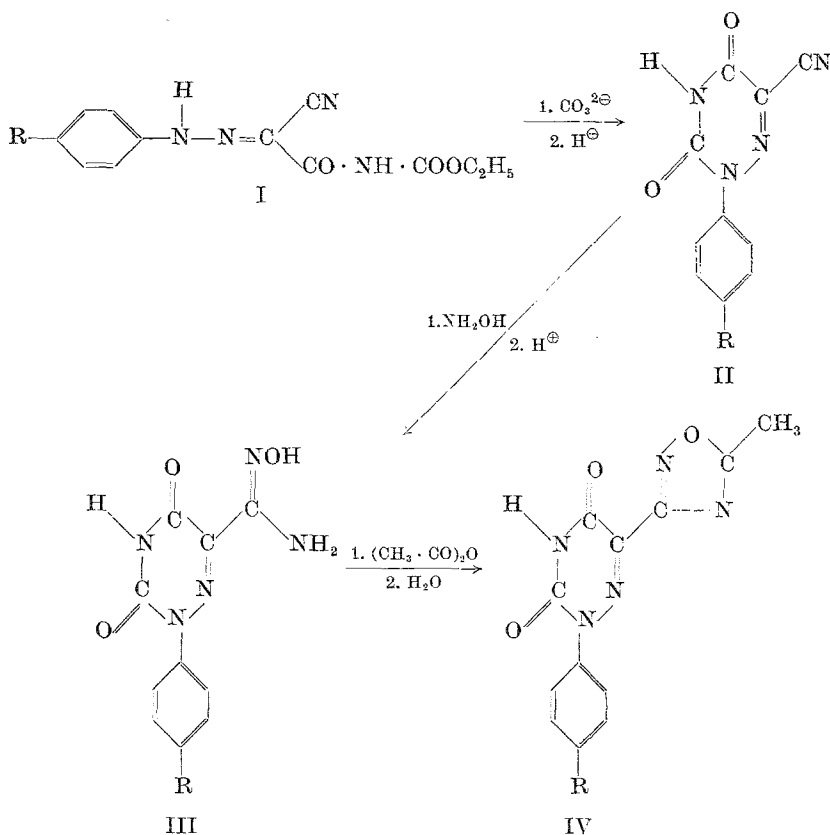
¹ J. Slouka, Mh. Chem. **94**, 258 (1963).

² J. Slouka und K. Nálepa, Mh. Chem. **94**, 694 (1963).

³ J. Slouka, Mh. Chem. **96**, 134 (1965).

Die Darstellung der Ausgangsnitrile II durch thermische Cyclisierung der Arylhydrazono-cyanacetylcarbamidsäureäthylester (I) wurde schon in zwei vorangehenden Mitteilungen^{1, 2} beschrieben. In der ersten Mitteilung¹ wurde auch die alkalische Cyclisierung der Hydrazone I durch Einwirkung 5proz. siedender KOH-Lösung, welche je nach Reaktionsdauer entweder zu Amiden der 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäuren oder zu den Säuren selbst führte, beschrieben. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen gelang es, Nitrile (II) nur bei sehr kurzer Reaktionsdauer und nur in einer Mischung mit Amiden zu gewinnen.

Durch ein näheres Studium der alkalischen Cyclisierung von Hydrazonen (I) wurde aber festgestellt, daß es bei Benützung einer nur äquivalenten Menge verdünnter Alkalihydroxyde und bei kurzer Reaktionsdauer zu keiner Verseifung der Nitrilgruppe kommt, so daß man die Nitrile II in einer sehr guten Ausbeute gewinnen kann. Noch bequemer



- a) R = H c) R = OCH₃ e) R = Br
 b) R = CH₃ d) R = Cl

kann man sie durch alkalische Cyclisierung von Hydrazone (I) unter Benützung schwacher Basen, wie Na_2CO_3 oder NH_4OH , bereiten. In diesem Falle kann man auch mit einem Überschuß dieser Basen bei längerer Reaktionsdauer arbeiten, ohne daß es zur Verseifung der Nitrilgruppe käme.

Experimenteller Teil

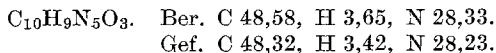
1-Aryl-5-cyan-6-azauracile (II)

a) Eine Mischung von 1 mMol eines Arylhydrazonocyanacetylcarbamid-säureäthylesters (I), 1,10 ml n-KOH und 1,5—4 ml Wasser wurde bis zur klaren Auflösung erwärmt und dann sofort mit 20proz. HCl angesäuert. Der ausgeschiedene kristalline Niederschlag (Nitril II) wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Ausbeuten an II liegen zwischen 89—96%. Durch Umkristallisation aus Wasser oder Äthanol—Wasser wurden Stoffe erhalten, deren Eigenschaften mit denen der schon früher durch thermische Cyclisierung^{1, 2} erhaltenen identisch waren.

b) Eine Mischung von 2 mMol eines Arylhydrazonocyanacetylcarbamid-säureäthylesters (I), 220 mg wasserfr. Na_2CO_3 und 10—25 ml Wasser wurde zum Sieden, bis zur völligen Auflösung und dann noch etwa 5 Min. erwärmt. Die Lösung wurde dann filtriert, mit Essigsäure auf pH 4—3 angesäuert und abgekühlt. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser wurden (in Ausbeuten von 86—96%) Stoffe identischer Eigenschaften wie nach Methode a) gewonnen. Durch Umkristallisation aus Wasser oder Äthanol—Wasser änderten sich die Schmelzpunkte nicht.

Amidoxim der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (III a)

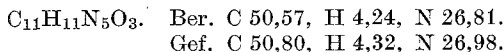
Eine Mischung von 855 mg (4,0 mMol) Nitril II und 800 mg $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 40 ml 10proz. NH_3 wurde 3 Tage bei Zimmertemp. in einem verschlossenen Kolben stehen gelassen. Nachher wurde die Reaktionsmischung mit Wasser auf 100 ml verdünnt, leicht bis zur Auflösung des ausgeschiedenen kristallinen Niederschlages erwärmt, filtriert und auf pH 3,5 angesäuert. Der ausgeschiedene gelbliche kristallinische Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 920 mg (93%). Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurden fast farblose Kristalle gewonnen. Schmp. 259—261° (bei starker Zersetzung).



Mit wäbr.-alkohol. FeCl_3 gibt das Amidoxim III a eine weinrote Färbung.

Amidoxim der 1-(p-Tolyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (III b)

Der Stoff wurde analog aus 460 mg (2,0 mMol) Nitril II b, 400 mg $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 30 ml 10proz. NH_3 mit 95,7% Ausbeute (500 mg) hergestellt. Nach Rekristallisation aus Äthanol wurden leicht gelbliche Kriställchen gewonnen. Schmp. 260—262° (Zers.).



Amidoxim der 1-(p-Methoxyphenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (III c)

Der Stoff wurde analog aus 490 mg Nitril II c (2,0 mMol) in 90,2% Ausb. (500 mg) bereitet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser schwach gelbliche Kriställchen, Schmp. 250—252° (Zers.).



Tabelle 1

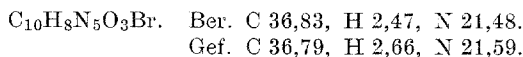
Substanz IV	R	Formel	%C	%H	%N	Schmp., °C	Ausb., % d. Th.
			Ber./ Gef.	Ber./ Gef.	Ber./ Gef.		
a	H	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_3$	53,14/ 52,98	3,34/ 3,37	25,82 26,01	251—253	72,9
b	CH_3	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$	54,73/ 55,01	3,89/ 3,93	24,55/ 24,62	254—256	78,0
c	CH_3O	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$	51,83/ 52,03	3,68/ 3,83	23,25/ 23,46	253—255	83,5
d	Cl	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}$	47,13/ 47,25	2,63/ 2,72	22,91/ 22,80	232—234	84,7
e	Br	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_5\text{O}_3\text{Br}$	41,16/ 41,24	2,30/ 2,55	20,00/ 19,75	259—261	86,3

Amidoxim der 1-(p-Chlorphenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (III d)

Zur warmen Lösung von 250 mg Nitril II d (1,0 mMol) in 30 ml 5proz. NH_3 -Lösung wurden 200 mg $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, in möglichst wenig Wasser gelöst, beigegeben; dann wurde die Mischung 3 Tage im verschlossenen Kolben bei Zimmertemp. stehen gelassen, mit 70 ml 5proz. NH_3 verdünnt und bis zur Auflösung des ausgeschiedenen kristallinen Niederschlages erwärmt. Die Lösung wurde dann nach Beigabe von etwas Aktivkohle filtriert und mit Essigsäure bis pH 3,5 angesäuert. Der ausgeschiedene lichtgelbe kristallinische Niederschlag wurde abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Ausb. 265 mg (94,1%), Schmp. 264—267° (Zers.).

*Amidoxim der 1-(p-Bromphenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (III e)*

Der Stoff wurde analog aus 295 mg (1,0 mMol) Nitril II e (Ausbeute 300 mg = 92%) bereitet. Er bildet lichtgelbe Kriställchen. Schmp. 273—276° (Zers.).

*1-Aryl-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl-(3')]-6-azauracile (IV)*

Eine Mischung von 1 mMol eines Amidoximes III und 5 ml Ac_2O wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht und dann in 30 ml Wasser eingegossen. Nach Zersetzung des überschüssigen Ac_2O wurde der ausgeschiedene kristalline Stoff abgesaugt. Durch Eindickung der Mutterlauge wurde noch ein weiterer Anteil dieses Stoffes gewonnen. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurden Verbindungen IV in farblosen Nadeln gewonnen. Nähere Einzelheiten sind in der Tab. 1 angegeben.