

1-Aryl-6-azauracile, 5. Mitt.:

Die Synthese von 1-(β -Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure
und einiger ihrer Derivate

Von

Jan Slouka

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

(Eingegangen am 20. Januar 1966)

Analog wie in vorherigen Mitteilungen¹⁻⁴ wurden β -Pyridylhydrazono-cyanacetylcarbaminsäureäthylester (**1**), 1-(β -Pyridyl)-5-cyan-6-azauracil (**2**), 1-(β -Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (**3**), deren Thioamid (**4**) und Amidoxim (**5**), welches in 1-(β -Pyridyl)-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl(3')]-6-azauracil (**6**) übergeführt wurde, hergestellt.

β -Pyridylhydrazono-cyanacetylcarbamic acid ethyl ester (**1**), 1-(β -pyridyl)-5-cyano-6-azauracil (**2**), 1-(β -pyridyl)-6-azauracil-5-carboxylic acid (**3**), its thioamide (**4**) and amidoxime (**5**) were prepared as described in preceding communications. (**5**) was converted into 1-(β -pyridyl)-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl(3')]-6-azauracil (**6**).

In vorhergehenden Mitteilungen¹⁻⁴ wurde die Synthese von 1-Phenyl-6-azauracil und einiger seiner Derivate beschrieben; die vorliegende Mitteilung ist der Herstellung ähnlicher 1-(β -Pyridyl)-derivate gewidmet.

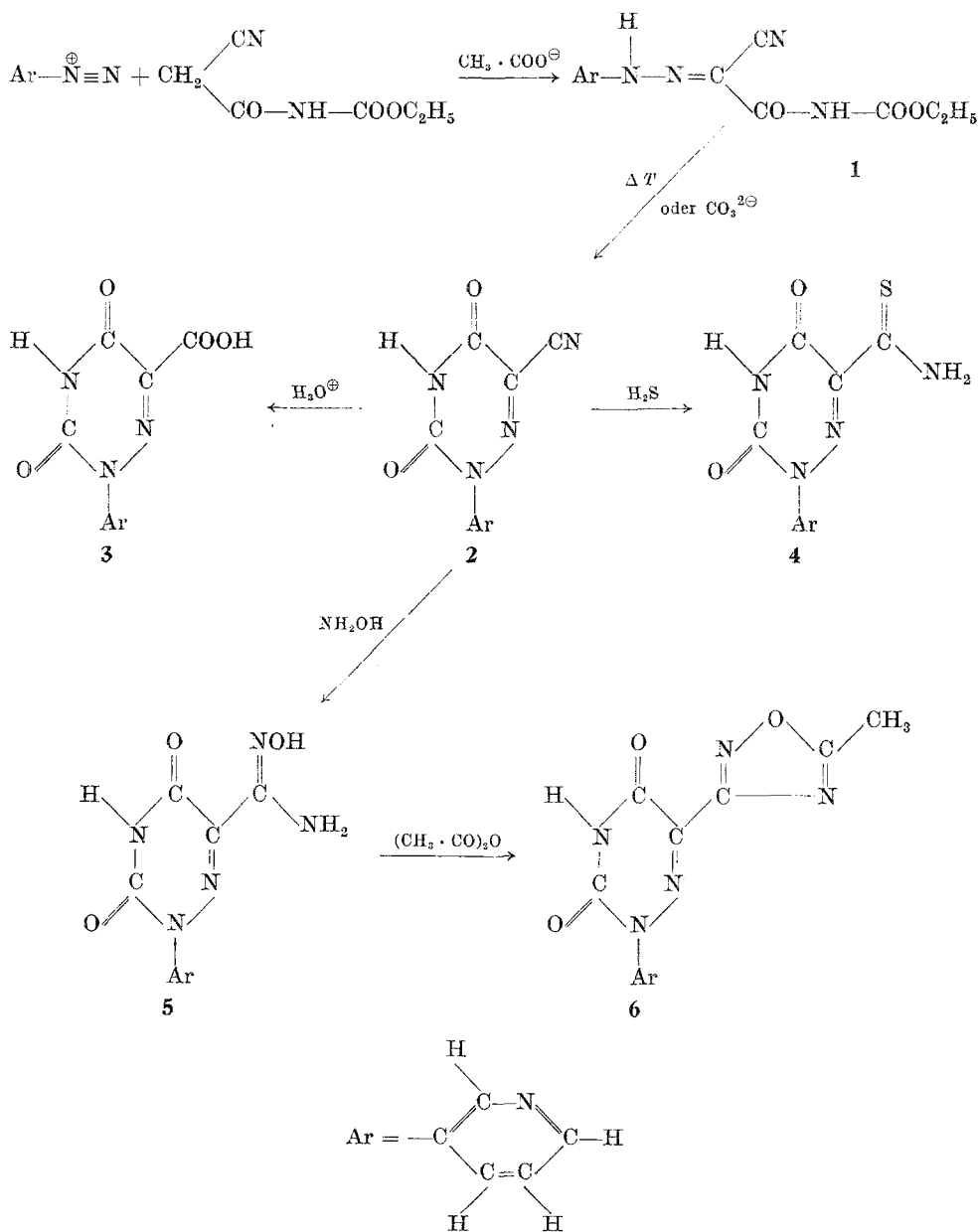
Durch Umsetzung von β -Pyridindiazoniumacetat mit Cyanacetylurethan wurde β -Pyridylhydrazono-cyanacetylcarbaminsäureäthylester (**1**) hergestellt. Die Cyclisierung dieses Stoffes in das entsprechende 1-(β -Pyridyl)-5-cyan-6-azauracil (**2**) gelang sehr gut sowohl in siedendem Xylol als auch durch Erwärmen in schwach alkalischem Medium. Durch saure Verseifung wurde das Nitril in das Hydrochlorid der 1-(β -Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (**3** · HCl) übergeführt. Dieser Stoff spaltete schon beim Um-

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).

⁴ J. Slouka und P. Peč, Mh. Chem. **96**, 1874 (1965).



kristallisieren aus Wasser HCl ab und ging somit in die freie Säure **3** über. Analog wie in den vorherigen Mitteilungen^{2, 4} wurde aus dem Nitril **2** auch das Thioamid der 1-(β-Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (**4**) und das entsprechende Amidoxim (**5**), das durch Kochen mit Acetanhydrid in das

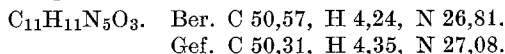
entsprechende 1-(β -Pyridyl)-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl-(3')]-6-azaurazil (**6**) übergeführt wurde, hergestellt.

Es gelang nicht, 1-(β -Pyridyl)-6-azauracil durch Decarboxylierung der Säure **3** zu erhalten. Die Decarboxylierung vollzieht sich nämlich erst bei einer Temperatur, bei der offenbar tiefere Zersetzung des Moleküls unter Entstehung von harzigen Produkten eintritt.

Experimenteller Teil

β -Pyridylhydrazonocyanacetylcarbamidsäureäthylester (**1**)

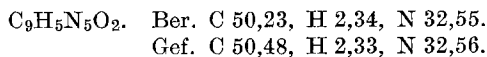
Zur Lösung von 1,88 g β -Aminopyridin⁵ (20 mMol) in einer Mischung von 20 ml eiskaltem Wasser, 13 ml konz. HCl und 20 g Eis wurde unter Rühren und Abkühlen allmählich zuerst eine Lösung von 1,4 g NaNO₂ (20 mMol) in 5 ml Wasser und nach 10 Min. 10 g CH₃COONa · 3 H₂O in 20 ml eiskaltem Wasser hinzugefügt. Diese Diazoniumlösung wurde allmählich unter fortwährendem Abkühlen und Rühren zu einer Lösung, welche durch Auflösen von 4,2 g Cyanacetylurethan⁶ (26,9 mMol) in warmem Wasser, Zufügen von 20 g CH₃COONa · 3 H₂O, Abkühlung auf 0° und schließlich Zugabe von 500 g Eis gewonnen worden war, zugetropft. Der orangefarbige kristallinische Niederschlag wurde nach 2 Stdn. abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet; 4,8 g (92% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmolzen die gelben Kriställchen bei 170—173° (starke Zers.); sie gingen dabei in Kristalle vom Schmp. 297—300° über.



1-(β -Pyridyl)-5-cyan-6-azauracil (**2**)

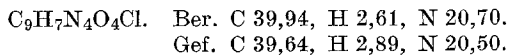
a) Thermische Cyclisierung: Eine Mischung von 2,61 g Hydrazon **1** (10 mMol) und 35 ml Xylol wurde 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Ausb. 2,0 g (93%); farbl. Kristalle aus Äthanol. Schmp. 298—300°.

b) Alkalische Cyclisierung: Eine Mischung von 522 mg Hydrazon **1** (2,0 mMol), 200 mg wasserfr. Na₂CO₃ und 10 ml Wasser wurde 10 Min. im Dampfbad erwärmt, filtriert und mit CH₃COOH angesäuert. Der kristalline Niederschlag wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 360 mg (83,5%). Nach Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kriställchen. Schmp. 298—300°.



Hydrochlorid der 1-(β -Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (**3** · HCl)

Eine Mischung von 970 mg Nitril **2** (4,5 mMol), 10 ml konz. HCl und 5 ml Wasser wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 990 mg (82%) Kristalle gewonnen, durch Einengen der Mutterlauge weitere 160 mg, zusammen 94,5% d. Th. Fast farblose Nadeln (aus 20proz. HCl). Schmp. des **3** · HCl 271—273° (Zers.).



⁵ Org. Syntheses, Coll. Vol. IV, 45 (1963).

⁶ M. Conrad und A. Schulze, Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 735 (1909).

1-(β-Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (3)

Durch Umkristallisieren von **3** · HCl (650 mg) aus 200 ml Wasser wurden 450 mg (80%) der farblosen kristallinischen Säure **3** gewonnen. Schmp. 271 bis 273° (Zers.).

$C_9H_6N_4O_4$. Ber. C 46,16, H 2,58, N 23,94.
Gef. C 45,95, H 2,77, N 23,79.

Thioamid der 1-(β-Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (4)

Eine Lösung von 215 mg Nitril **2** (1,0 mMol) in 10 ml Wasser und 2 ml 25proz. NH_3 wurde mit H_2S gesättigt und nach Zugabe von 20 ml 0,5*n*- NH_3 wurde die Mischung 80 Min. bei Zimmertemp. verschlossen stehen gelassen. Nach dem Filtrieren wurde mit Essigsäure angesäuert, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 190 mg (76%). Aus Wasser gelbe Nadeln. Schmp. 245—247° (Zers.).

$C_9H_7N_5O_2S$. Ber. C 43,38, H 2,83, N 28,11.
Gef. C 43,35, H 2,78, N 28,20.

Amidoxim der 1-(β-Pyridyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (5)

Eine Lösung von 215 mg Nitril **2** (1,0 mMol) in 15 ml 5 *n*- NH_3 wurde mit 200 mg $NH_2OH \cdot HCl$ 5 Tage im verschlossenen Kolben bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann wurde sie leicht erwärmt (50—60°), nach Zugabe einer kleinen Menge Aktivkohle filtriert und mit CH_3COOH bis pH 5—6 angesäuert. Der ausgeschiedene kristalline Stoff wurde nach Abkühlung abgesaugt, mit einer kleinen Menge Wasser durchgewaschen und getrocknet. Ausb. 210 mg (85%). Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser wurden hellgelbe Kriställchen gewonnen. Schmp. 265—268° (Zers.).

$C_9H_8N_6O_3$. Ber. C 43,55, H 3,25, N 33,86.
Gef. C 43,67, H 3,39, N 33,73.

1-(β-Pyridyl)-5-[5'-methyl-1',2',4'-oxdiazolyl(3')]-6-azauracil (6)

Eine Mischung von 250 mg Amidoxim **5** (1,0 mMol) und 3 ml Ac_2O wurde 20 Min. unter Rückfluß gekocht und dann in 30 ml Wasser gegossen. Nach einigen Tagen wurde der kristallisierte Stoff abgesaugt; durch Einengen der Mutterlauge wurde eine weitere Menge gewonnen; Gesamtausbeute 230 mg (84,5%); aus Wasser farblose Kriställchen. Schmp. 293—295°.

$C_{11}H_8N_6O_3$. Ber. C 48,53, H 2,96, N 30,88.
Gef. C 48,67, H 2,87, N 30,67.