

1-Aryl-6-azauracil, 7. Mitt.:

Herstellung einiger funktioneller Derivate der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure

Von

Jan Slouka und Pavel Peč

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

(Eingegangen am 27. Dezember 1966)

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung des Chlorids (**1**), von Estern (**2 a**, **2 b**), Amiden (**3 a**—**3 g**), des N-Hydroxyamids (**3 h**) und Hydrazids (**3 i**) der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure beschrieben.

Von funktionellen Derivaten der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure wurde bis jetzt nur das Nitril^{1, 4}, Amid¹, Thioamid², N-Carbäthoxyamid⁵ und Amidoxim⁴ beschrieben.

Wir beschreiben nun die Darstellung einiger weiterer funktioneller Derivate der genannten Säure.

Durch Einwirkung von SOCl_2 wurde die 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure in das zugehörige Chlorid (**1**) übergeführt, das durch Alkoholyse glatt in den Methylester (**2 a**) bzw. Äthylester (**2 b**) umgewandelt wurde. Diese Ester wurden auch durch direkte Veresterung der Säure mittels H_2SO_4 oder wasserfr. HCl gewonnen. Den Methylester **2 a** erhielten wir auch aus dem Nitril.

Durch Amino- bzw. Hydrazinolyse wurden die Ester in die entsprechenden Amide (**3 a**—**3 h**) bzw. in das Hydrazid (**3 i**) übergeführt. Bei der Umsetzung mit Ammoniak, mit niedrigeren primären Aminen, Hydroxylamin und Hydrazin verläuft die Reaktion glatt bei Zimmertemp., sogar im

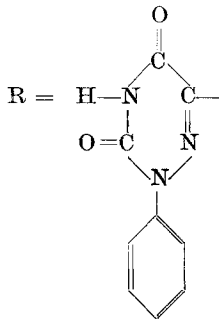
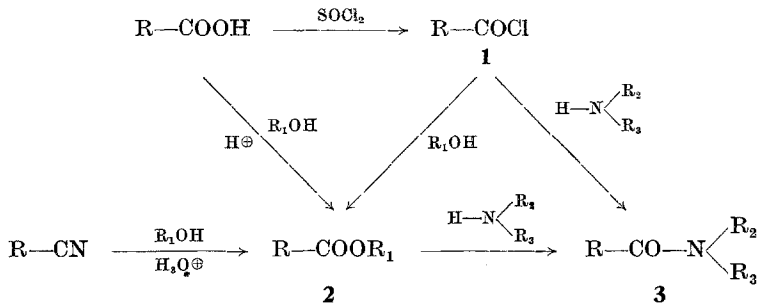
¹ J. Slouka, Mh. Chem. **94**, 258 (1963).

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).

⁵ M. A. Whiteley und D. Yapp, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 521.



- a) $\text{R}_1 = \text{CH}_3$
- b) $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$
- a) $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$
- b) $\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{R}_3 = \text{H}$
- c) $\text{R}_2 = \text{C}_2\text{H}_5, \text{R}_3 = \text{H}$
- d) $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$
- e) $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{C}_2\text{H}_5$
- f) $\text{R}_2 + \text{R}_3 = -(\text{CH}_2)_5-$
- g) $\text{R}_2 + \text{R}_3 = -(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$
- h) $\text{R}_2 = \text{OH}, \text{R}_3 = \text{H}$
- i) $\text{R}_2 = \text{NH}_2, \text{R}_3 = \text{H}$

wäßrigen Medium, vor allem deshalb, weil alle Reaktionskomponenten dank des saueren Charakters des 6-Azaauracilringsystems in dem basischen Wasser löslich sind, ferner auch deshalb, weil die Aminolyse in den gegebenen Fällen viel rascher als die Hydrolyse verläuft. Mit sekundären Aminen im wäßrigen Medium verläuft die Reaktion mit den Estern (**2**) nicht in der gewünschten Richtung, weil wahrscheinlich die Hydrolyse über die Aminolyse überwiegt. In solchen Fällen ist es daher nötig, die Esteraminolyse im wasserfreien Medium durchzuführen. Am besten gelangt man zu den Amiden **3 d—3 g** durch Reaktion des Chlorids **1** mit den entsprechenden Aminen.

Experimenteller Teil

Chlorid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (**1**)

Eine Mischung von 930 mg (4 mMol) wasserfr. 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure³ mit 50 ml SOCl_2 wurde 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das überschüssige SOCl_2 wurde dann im Vak. abdestilliert. Zum Rückstand im Kolben wurde trockenes Benzol (30 ml) gegeben, das im Vak. abdestilliert wurde. So wurden 1,0 g (100% d. Th.) rohes Chlorid gewonnen, das nach Umkristallisieren aus Benzol fast farblose Kriställchen ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}^*$) bildet. Schmp. 172—174°.

* Die Analyse (CH, N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

Methylester der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (2a)

a) Durch Veresterung der Säure: Eine Lösung von 230 mg (1 mMol) wasserfr. 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure³ in 25 ml wasserfr. Methanol wurde mit trockenem HCl gesättigt und eine Woche im geschlossenen Kolben bei Zimmertemp. stengelassen. Nach Abkühlen auf -5° wurden die abgetrennten Nadeln (110 mg) abgesaugt. Die Mutterlauge ergab dann nach Einengen und Abkühlen noch 95 mg desselben Stoffs. Die Gesamtausbeute betrug daher 82,9% d. Th. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln, Schmp. 227—229°.

b) Aus dem Chlorid: Zu 930 mg (4 mMol) Rohchlorid **1**, wurden 30 ml wasserfr. Methanol zugegeben. Das Gemisch wurde kurze Zeit unter Rückfluß erwärmt, filtriert und auf ungefähr 10 ml konzentriert; Ausb. 830 mg (84,0% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 227—229°.

c) Aus Nitril: Eine Lösung von 645 mg (3 mMol) 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäurenitril^{1, 4} in 30 ml Methanol wurde mit trockenem HCl gesättigt. Nach Zugabe einiger Tropfen Wasser wurde sie 10 Tage im verschlossenen Kolben bei Zimmertemp. stengelassen. Die ausgeschiedenen Nadeln (360 mg) wurden dann abgesaugt und aus der Mutterlauge durch Einengen noch 210 mg gewonnen; Gesamtausbeute 570 mg (76,9% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Methanol farblose Nadeln (C₁₁H₉N₃O₄*), Schmp. 227—229°.

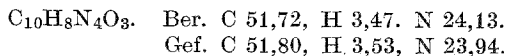
Äthylester der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (2b)

a) Aus der Säure: Eine Mischung von 1,17 g (5 mMol) der wasserfr. 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure, 80 ml absol. Äthanol und 0,5 ml konz. H₂SO₄ wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann eine Woche im Eischrank stengelassen. Die ausgeschiedenen Nadeln (870 mg) wurden abgesaugt, zu der Mutterlauge wurde Benzol gegeben und durch Abdestillieren der azeotropen Mischung auf ein kleines Volumen eingengt. Nach Abkühlung wurden noch 210 mg einer wenig reinen Fraktion gewonnen; Gesamtausb. 82,7% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser farblose Nadeln, Schmp. 190—191°.

b) Aus dem Chlorid **1** wurde der Äthylester **2b** ganz analog wie der Methylester mit 86,5% Ausb. hergestellt. Schmp. 190—191° (C₁₂H₁₁N₃O₄*).

1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäureamid (3a)

Eine Lösung von 260 mg (1 mMol) Äthylester **2b** in 6 ml 12proz. NH₃ wurde 3 Tage im verschlossenen Kolben bei Zimmertemp. stengelassen, dann mit CH₃COOH angesäuert und der ausgeschiedene kristalline Stoff abgesaugt. Die Ausb. an Monohydrat betrug 205 mg (81,9% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kriställchen, Schmp. 282—284°. (Bei 100° trüben sich die durchsichtigen Kristalle.) Durch Trocknen bei 130° zum konstanten Gewicht wurde ein Gewichtsverlust, der dem Verlust eines Moleküls Wasser entspricht, festgestellt.



* Die Analyse (CH, N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten.

N-Methylamid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (**3b**)

Dieser Stoff wurde auf eine analoge Weise aus 260 mg (1 mMol) Ester **2b** und 5 ml 20proz. wäßr. Methylaminlösung bereitet; Reaktionsdauer 5 Tage, Ausb. 210 mg (83,3% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kriställchen ($C_{11}H_{10}N_4O_3^*$), Schmp. 292—293°.

N-Äthylamid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (**3c**)

Dieses Amid wurde analog aus 250 mg (1 mMol) Methylester **2a**, 5 ml 20proz. wäßrigen Äthylaminlösung hergestellt, Reaktionsdauer eine Woche; Ausb. 210 mg (80,7% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kriställchen ($C_{12}H_{12}N_4O_3^*$), Schmp. 245—246°.

N,N-Dimethylamid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (**3d**)

Zum Rohchlorid **1**, das aus 235 mg (1 mMol) 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure bereitet wurde, wurden 30 ml einer 5proz. Lösung von Dimethylamin in Benzol zugegeben. Die Suspension wurde 24 Stdn. im verschlossenen Kolben unter häufigem Durchschütteln stehengelassen; dann wurde Benzol und der Überschuß von Dimethylamin abdestilliert, zum Rückstand 20 ml Wasser und 1 ml 5proz. NH_3 zugegeben. Nach kurzem Erwärmen wurde filtriert und die Lösung zum pH 2 angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen. Ausb. 215 mg (82,6% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kristalle ($C_{12}H_{12}N_4O_3^*$), Schmp. 247—248°.

N,N-Diäthylamid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (**3e**)

Dieses Amid wurde analog aus einem Rohchlorid **1**, das aus 235 mg (1 mMol) Säure bereitet worden war, 15 ml Benzol und 6 ml Diäthylamin hergestellt. Ausb. 280 mg (97,1% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser farblose Kristalle ($C_{14}H_{16}N_4O_3^*$). Schmp. 240°.

Piperidid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (**3f**)

a) Aus dem Chlorid: Zur Suspension der Rohchlorids **1**, das aus 235 mg (1 mMol) der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure bereitet wurde, in 10 ml Benzol wurden 6 ml Piperidin zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stdn. im geschlossenen Kolben unter mehrmaligem Durchschütteln stehengelassen. Benzol und überschüssiges Piperidin wurde dann im Vak. abdestilliert; zum Rest wurden noch 10 ml Wasser zugegeben, die Lösung nach Zugabe einer kleinen Menge Aktivkohle filtriert und bis pH 2 angesäuert. Ausb. 280 mg (93,2% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser farblose Kriställchen. Schmp. 275°.

b) Aus Ester: Die Mischung von 250 mg (1 mMol) Methylester **2a** mit 10 ml Piperidin wurde 7 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde fast das ganze Piperidin abdestilliert; zum Rest wurden 10 ml Wasser zugegeben und die Lösung bis pH 2 angesäuert. Ausb. 265 mg (88,2% d. Th.). Durch 2maliges Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser wurden farblose Kriställchen ($C_{15}H_{16}N_4O_3^*$) gewonnen. Schmp. 274—275°.

* Die Analyse (CH, N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der üblichen Fehlergrenzen übereinstimmten.

Morpholid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (3 g)

Der Stoff wurde aus Rohchlorid **1** wie vorangegangene Verbindung bereitet. Ausb. 89,3% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kriställchen ($C_{14}H_{14}N_4O_4^*$). Schmp. 247—148°.

1-Phenyl-6-azauracil-5-carbohydroxamsäure (3 h)

Zur Lösung von 700 mg $NH_2OH \cdot HCl$ in 10 ml Wasser wurden erst 600 mg wasserfr. Na_2CO_3 und dann 125 mg (0,5 mMol) Methylester **2 a** zugegeben. Nach kurzem Erwärmen entstand eine Lösung, die 60 Stdn. bei Zimmertemp. im verschlossenen Kolben stehengelassen wurde. Nach Zugabe einer kleinen Menge Aktivkohle wurde filtriert und die gelbe Lösung bis pH 2 angesäuert. Nach Stehen im Eisschrank wurden die ausgeschiedenen Nadelchen abgesaugt. Ausb. 95 mg (76,6% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Wasser farblose Nadeln ($C_{10}H_8N_4O_4^*$). Schmp. 210—212° (Zers.). Mit wäbr. $FeCl_3$ gibt die Säure **3 h** weinrote Färbung.

Hydrazid der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure (3 i)

Eine Mischung von 390 mg (1,5 mMol) Ester **2 b**, 10 ml Wasser und 1 ml 98proz. Hydrazinhydrat wurde 72 Stdn. bei Zimmertemp. stehengelassen und dann mit Essigsäure angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 300 mg (80,9% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser hellgelbe Kriställchen ($C_{10}H_8N_5O_3^*$). Schmp. 260 bis 262° (Zers.).

* Die Analyse (CH, N) ergab Werte, welche mit den ber. innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmten