

1-Aryl-6-azauracile, 9. Mitt.:

Synthese von 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrilen unter
Benutzung von neuen Cyclisierungsmethoden

Von

Jan Slouka

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

(Eingegangen am 19. April 1968)

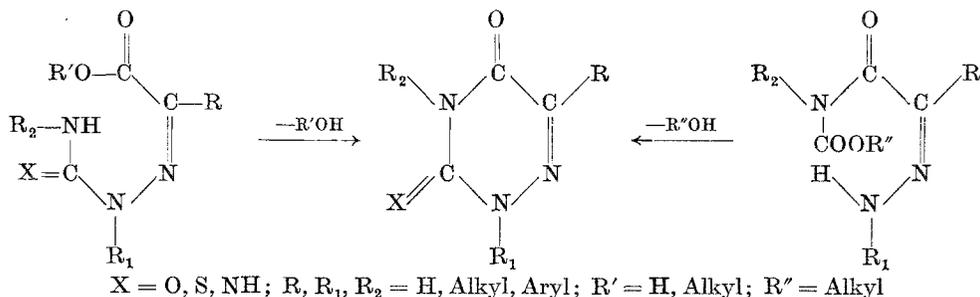
Durch Kupplung von Diazoniumsalz mit Cyanacetamid wurden Arylhydrazonocyanacetamide (**1**) hergestellt, die unter Einwirkung von Chlorameisensäureäthylester in Pyridin zu entsprechenden 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrilen (**3**) cyclisiert wurden. Als Zwischenprodukt bei dieser Reaktion entstehen die N-Carbäthoxyarylhyaazonocyanacetamide (**2**). Die Nitrile **3** wurden mit guter Ausb. auch durch eine neue Modifikation der Cyclisierung von Arylhydrazonocyanacetylcarbamidsäureäthylestern (**4**), und zwar durch Kochen in trockenem Pyridin, gewonnen.

Arylhydrazonocyanacetamides **1**, obtained from diazonium salts and cyanacetamide, cyclize in the presence of ethyl chloroformate in pyridine solution to give the corresponding 1-aryl-5-cyano-6-azauracils **3**. Intermediates in this reaction are the N-carbethoxyderivatives **2**. In a modified cyclization procedure—refluxing in anhydrous pyridine—the nitriles **3** were obtained in good yields from **4**.

Prinzipiell sind bis jetzt zwei Methoden der Ringschließung beim 6-Azauracilring bekannt.

Die am meisten angewandte ist die erste Methode, bei der es sich um Cyclisierung von Semicarbazonen, Thiosemicarbazonen oder Guanyl-

hydrazonen der α -Ketosäuren handelt^{1, 2}; die zweite Methode ist nur für die Herstellung von 1-Aryl-6-azauracilen geeignet³⁻⁹.



In der vorliegenden Mitteilung ist eine weitere zum 6-Azauracilcyclus führende Methode beschrieben. Sie beruht in der Reaktion von Arylhydrazonocyanacetamiden (1) mit Chlorameisensäureäthylester in trockenem Pyridin, zuerst unter Abkühlung, dann bei Zimmertemperatur und zuletzt unter Rückfluß; dabei wurden 1-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrile (3) erhalten.

Als Zwischenprodukte entstehen wahrscheinlich die N-Carbäthoxy-arylhydrazonocyanacetamide (2), vielleicht auch hochacylierte Verbindungen, die durch Carbäthoxylierung der Hydrazone 1 mit N-Carbäthoxypyridiniumchlorid in der Kälte entstehen. Dies wurde bei den Hydrazonen 1 a—1 d bewiesen, die mit ClCOOC₂H₅ in Pyridin bei Zimmertemperatur die N-Carbäthoxyarylhydrazonocyanacetamide 2 a—2 d gegeben haben. 2 a—2 d unterscheiden sich von den isomeren Arylhydrazonocyanacetylcarbamidsäureäthylestern (4) wie durch ihren Schmp., so auch dadurch, daß sie farblos sind. Durch Kochen in Pyridinlösung oder durch Erwärmen über den Schmelzpunkt wurden die Hydrazone 2 zu den entsprechenden 6-Azauracilen 3 a—3 d cyclisiert.

Die Ausgangshydrazone 1 wurden mit guter Ausbeute durch Kupplung von Diazoniumsalzen mit Cyanacetamid in wäßriger CH₃COONa-Lösung gewonnen.

Ferner wird in dieser Mitteilung eine neue Modifikation der Cyclisierung von Arylhydrazonocyanacetylcarbamidsäureäthylestern (4) beschrieben.

¹ J. Gut, Adv. Heterocycl. Chem. **1**, 204 (1963).

² J. Hadráček und J. Slouka, Folia fac. sci. nat. Univ. Purkynianae Brunensis VI/3 (1965).

³ M. A. Whiteley und D. Yapp, J. Chem. Soc. [London] **1927**, 521.

⁴ J. Slouka, Mh. Chem. **94**, 258 (1963).

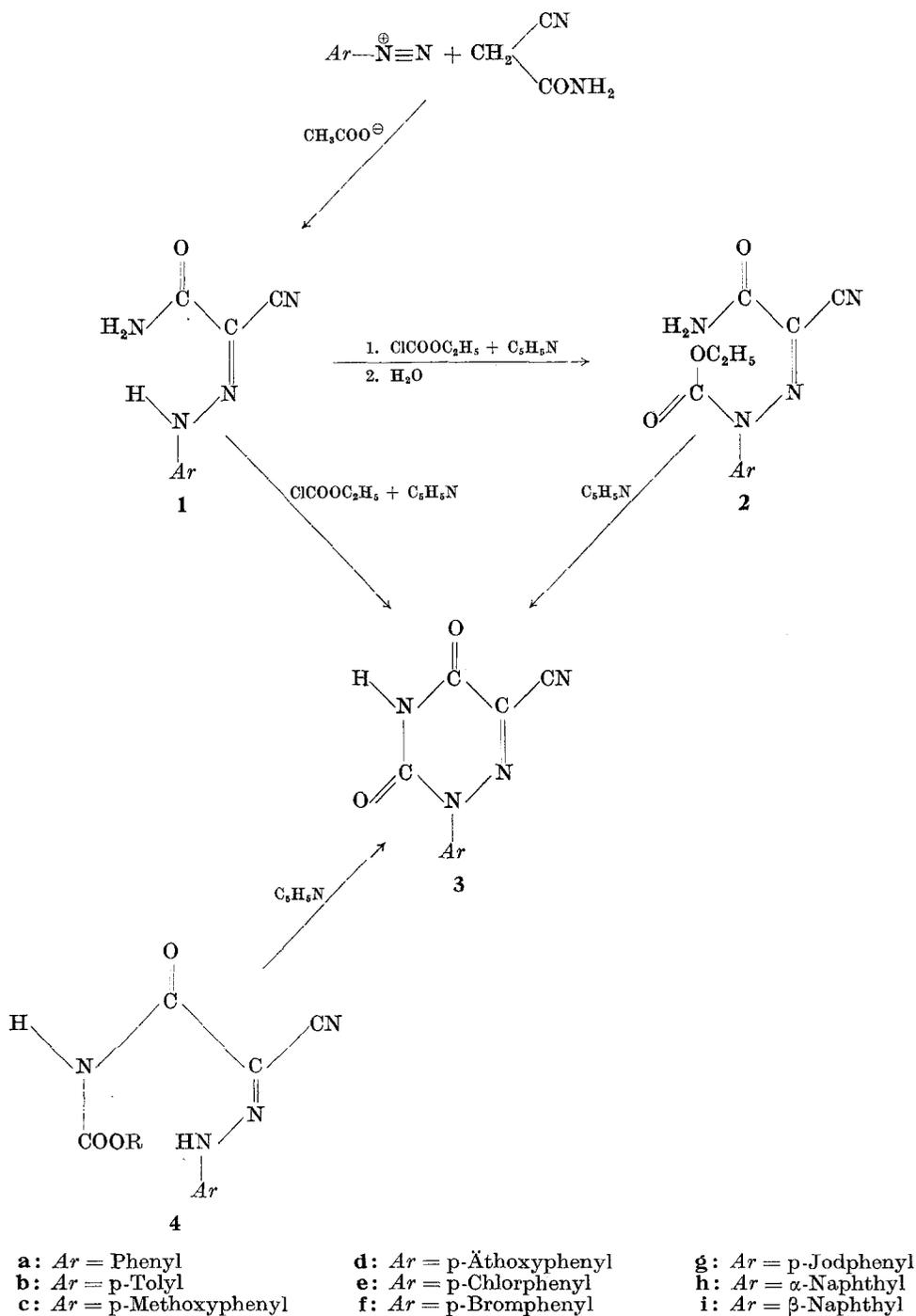
⁵ J. Slouka und K. Nálepa, Mh. Chem. **94**, 694 (1963).

⁶ J. Slouka und P. Peč, Mh. Chem. **96**, 1874 (1965).

⁷ J. Slouka, Mh. Chem. **97**, 448 (1966).

⁸ J. Slouka und I. Slouková, Mh. Chem. **97**, 1238 (1966).

⁹ J. Slouka, Mh. Chem. **99**, 1009 (1968).



a: *Ar* = Phenyl

b: *Ar* = *p*-Tolyl

c: *Ar* = *p*-Methoxyphenyl

d: *Ar* = *p*-Äthoxyphenyl

e: *Ar* = *p*-Chlorphenyl

f: *Ar* = *p*-Bromphenyl

g: *Ar* = *p*-Jodphenyl

h: *Ar* = α -Naphthyl

i: *Ar* = β -Naphthyl

Es wurde festgestellt, daß sich durch mehrstündiges Kochen der Hydrazone **4** in trockenem Pyridin 1-Aryl-6-azauracile (**3**) mit fast theoret. Ausbeute, ohne irgendwelche Nebenprodukte, bilden.

Experimenteller Teil

Arylhydrazonocyanacetamide (1)

Die aus 20 mMol des entsprechenden aromatischen Amins, 10 ml konz. HCl, 30—250 g Eis—Wasser-Gemisch und 1,4 g NaNO₂ bereitete Diazoniumsalzlösung wurde unter Abkühlen und Rühren allmählich zu einer Lösung von 3,4 g (40 mMol) Cyanacetamid und 50 g CH₃COONa · 3 H₂O in 200 ml Eiswasser zugefügt. Der ausgeschiedene gelbe kristalline Niederschlag (Hydrazon **1**) wurde nach 24 Stdn. abgesaugt, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Analyse wurden die Hydrazone **1** aus Äthanol oder CH₃COOH umkristallisiert. Da es bei den Hydrazonen **1** schon vor dem Schmp. zur Zersetzung kommt, sind die Schmp. in großem Maße von der Erwärmungsgeschwindigkeit abhängig. Deshalb wurden sämtliche Schmelzpunkte auf dem *Kofler*-Block mit einer Erwärmungsgeschwindigkeit von 3°/Min. bestimmt. Unter diesen Bedingungen sind sie insgesamt höher als in der Literatur^{10–15} angeführt ist. Nähere Einzelheiten: Tab. 1.

Tabelle 1

| Substanz | Formel | Schmp., °C | Ausb., % d. Th. | % N Ber. (Gef.) |
|-----------|---|---------------|--------------------|-----------------------|
| 1a | C ₉ H ₈ N ₄ O | 253—256 | 97,4 | 29,77 (29,89) |
| 1b | C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O | 243—246 | 94,3 | 27,21 (27,30) |
| 1c | C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ | 246—248 | 98,7 | 25,68 (25,53) |
| 1d | C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ | 204—207 | 98,0 | 24,13 (24,05) |
| 1e | C ₉ H ₇ N ₄ OCl | 268—271 | 99,8 | 25,17 (25,23) |
| 1f | C ₉ H ₇ N ₄ OBr | 282—284 | 96,2 | 20,98 (20,97) |
| 1g | C ₉ H ₇ N ₄ OI | 286—289 | 92,9 | 17,87 (17,70) |
| 1h | C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O | 240—243 | 94,5 | 23,52 (23,44) |
| 1i | C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O | 248—251 | 98,6 | 23,52 (23,61) |

¹⁰ F. Krückeberg, J. prakt. Chem. [2] **49**, 321 (1894).

¹¹ H. Pechmann und K. Wehsarg, Ber. dtsh. chem. Ges. **21**, 2994 (1888).

¹² Y. Jagi, Bull. Chem. Soc. Japan **36**, 487 (1963); Chem. Abstr. **60**, 4964d (1964).

¹³ Fr. Pat. 1 410 758; Chem. Abstr. **63**, 17990b (1965).

¹⁴ R. G. Dubenko und P. S. Pelkis, J. Org. Khim. **1**, 1255 (1965).

¹⁵ T. Zsolnai, Biochem. Pharmacol. **13**, 285 (1964).

N-Carbäthoxyarylhyaazonocyanacetamide (2)

Die Lösung von 3 mMol eines Hydrazons **1** in 10 ml trockenem Pyridin wurde im Eisbad abgekühlt; dann wurde zu dieser Lösung tropfenweise Chlorameisensäureäthylester (3 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. im Eisbad, 50 Stdn. bei Zimmertemp. belassen. Dann wurde es mit 60–80 ml H₂O verdünnt und einige Tage bei Zimmertemp. stehengelassen. Die ausgeschiedene kristalline Substanz wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Toluol wurden die Hydrazone **2** in Form von farblosen Kriställchen gewonnen. Nähere Angaben: Tab. 2.

Tabelle 2

| Substanz | Formel | Schmp., °C | Ausb., % d. Th. | % N Ber. (Gef.) |
|-----------|---|---------------|--------------------|-----------------------|
| 2a | C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₃ | 168—170 | 70,4 | 21,53 (21,49) |
| 2b | C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃ | 172—174 | 71,0 | 20,43 (20,29) |
| 2c | C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₄ | 175—177 | 68,7 | 19,30 (19,41) |
| 2d | C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ | 177—179 | 72,3 | 18,41 (18,28) |

i-Aryl-6-azauracil-5-carbonsäurenitrile (3)

a) Durch Reaktion von Arylhyaazonocyanacetamiden **1** mit Chlorameisensäureäthylester (Methode A): Eine Lösung von 1 mMol Hydrazon **1** in 5–10 ml trockenem Pyridin wurde im Eisbad abgekühlt; dann wurden 2,5–5 ml ClCOOC₂H₅ tropfenweise zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stdn. im Eisbad und 15 Stdn. bei Zimmertemp. belassen, dann 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 20–50 ml H₂O wurde wieder einige Tage bei Zimmertemp. stehengelassen. Nach Zugabe einer kleinen Menge Aktivkohle wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit konz. HCl bis zum pH 1–0 angesäuert. Der ausgeschiedene kristalline Niederschlag (Nitril **3**) wurde nach einigen Tagen abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen. Durch Umkristallisieren aus Wasser oder aus Äthanol—Wasser wurden Substanzen mit identischen Eigenschaften (Schmp., Mischschmp., C,H,N-Analyse), wie bei den schon vorher auf anderem Wege bereiteten Nitrilen **3**^{4–6, 8} angegeben, erhalten. Einzelheiten: Tab. 3.

b) Durch thermische Cyclisierung von *N*-Carbäthoxyarylhyaazonocyanacetamiden **2** (Methode B): Die Hydrazone **2** (1 mMol) wurden im Metallbad bis zur Beendigung der Zersetzung auf 175–185° erwärmt. Nach zweimaligem Umkristallisieren der Schmelze aus Wasser (Aktivkohle) wurden Stoffe von denselben Eigenschaften, wie bei dem vorhergegangenen Vorgang, hergestellt (Tab. 3).

c) Cyclisierung von *N*-Carbäthoxyarylhyaazonocyanacetamiden durch Kochen in Pyridin (Methode C): Die Lösung eines Hydrazons **2** (1 mMol) in trockenem Pyridin (5 ml) wurde 10–12 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde das Pyridin abdestilliert und der Rückstand aus Wasser unter Anwendung von Aktivkohle umkristallisiert (Tab. 3).

Tabelle 3

| Substanz | Formel | Schmp., °C | Ausb. (% d. Th.) Methode | | | |
|-----------|----------------------|---------------|-----------------------------|------|------|-----|
| | | | A | B | C | D |
| 3a | $C_{10}H_6N_4O_2$ | 244—245 | 74,7 | 48,6 | 56,8 | 100 |
| 3b | $C_{11}H_8N_4O_2$ | 230—231 | 83,3 | 50,1 | 57,3 | 100 |
| 3c | $C_{11}H_8N_4O_3$ | 235—236 | 70,0 | 50,5 | 57,5 | 100 |
| 3d | $C_{12}H_{10}N_4O_3$ | 199—200 | 71,2 | 51,0 | 58,1 | 100 |
| 3e | $C_{10}H_5N_4O_2Cl$ | 213—214 | 52,3 | — | — | 100 |
| 3f | $C_{10}H_5N_4O_2Br$ | 245—247 | 66,5 | — | — | 100 |
| 3g | $C_{10}H_5N_4O_2I$ | 265—267 | 73,5 | — | — | 100 |
| 3h | $C_{14}H_8N_4O_2$ | 263—265 | 33,2 | — | — | 100 |
| 3i | $C_{14}H_8N_4O_2$ | 270—272 | 71,9 | — | — | 100 |

d) Durch Cyclisierung von Arylhydrazonocyanacetylcarbamidsäure-äthylestern in Pyridin (Methode D): Eine Lösung von 1 mMol eines Hydrazons **4**⁴, **5**⁵, **8**⁸ in 5 ml trockenem Pyridin wurde 5—8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Pyridin wurde dann abdestilliert und der Rückstand im Vak. bei 130° getrocknet; Ausb. fast 100%. Wie der Schmp., so stimmen auch die übrigen Eigenschaften mit denselben auf anderen Wegen bereiteten Substanzen gut überein (Tab. 3).