

## 1-Aryl-6-azauracile, 10. Mitt.:

Herstellung einiger p-Nitro- und p-Aminophenylderivate

Von

Jan Slouka

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

(Eingegangen am 3. Oktober 1968)

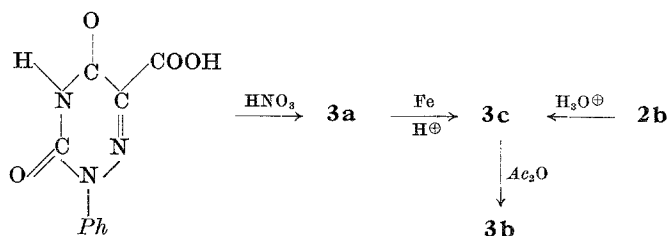
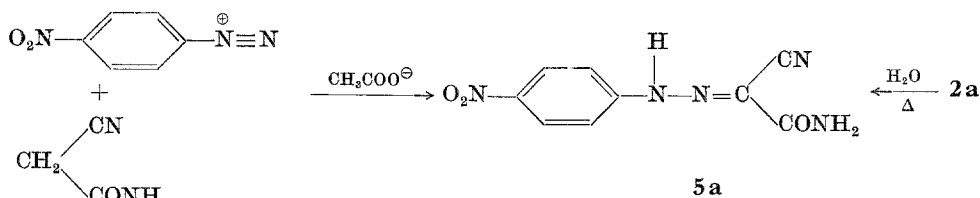
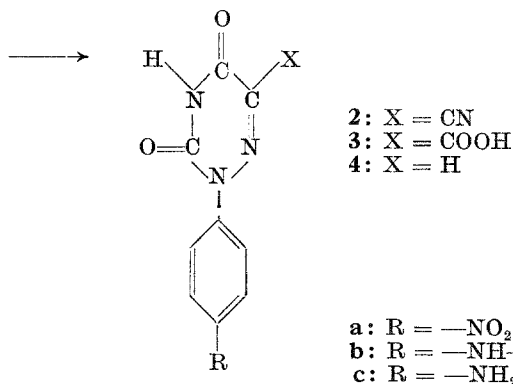
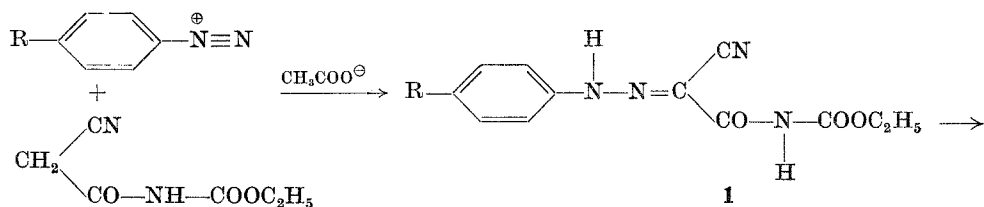
In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung des p-Nitrophenylhydrazono-cyanacetylcarbamidsäureäthylesters (**1a**), eines analogen p-Acetylaminoderivates (**1b**) sowie die Cyclisierung dieser Substanzen zu den entsprechenden 1-Aryl-5-cyan-6-azauracilen (**2a** und **2b**) beschrieben. Diese Nitrile wurden zu den Säuren (**3a—3c**) verseift und daraus die 1-Aryl-6-azauracile (**4a** und **4b**) erhalten. Die Säure **3a** wurde auch durch Nitrierung der 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure, die Säure **3c** durch Reduktion der Säure **3a** gewonnen. Auf eine leicht verlaufende Ringspaltung des Nitrils **2a** zum p-Nitrophenylhydrazonocyanacetamid (**5a**) wird hingewiesen. **5a** wurde auch durch Kupplung von p-Nitrobenzoldiazoniumacetat mit Cyanacetamid hergestellt.

### *1-Aryl-6-azauracils, X: Synthesis of Some p-Nitro- and p-Aminophenyl Derivatives*

The preparation of ethyl p-nitrophenylhydrazonocyanacetyl carbamate **1a**, its p-acetyl amino analogue and the cyclization of both substances to the corresponding 1-aryl-5-cyano-6-azauracils is described. From the latter, the acids **3a—3c** and the 1-aryl-6-azauracils **4a** and **4b** were prepared in the usual way. Acid **3a** was also obtained by nitration of 1-phenyl-6-azauracil-5-carboxylic acid, and acid **3c** by subsequent reduction. p-Nitrophenylhydrazonocyanacetamide (**5a**) may be prepared conveniently by cleavage of the nitrile **2a** or coupling of p-nitrodiazonium acetate with cyanoacetamide.

Durch Kupplung von p-Nitrobenzoldiazoniumacetat bzw. p-Acetylaminobenzoldiazoniumacetat mit Cyanacetylurethan wurden mit guter Ausbeute die Hydrazone **1a** und **1b** dargestellt und zu den Nitrilen **2a**

und **2b** cyclisiert. Während die thermische Cyclisierung ganz glatt vor sich geht, weist die alkalische Cyclisierung nur beim Hydrazone **1b** einen glatten Verlauf auf. Beim Hydrazone **1a** kommt es infolge des starken  $-M$ -Effektes der Nitrogruppe im alkalischen Medium zur Bildung eines rotgefärbten mesomeren Anions, dessen Cyclisierung weit langsamer als bei allen anderen bis jetzt bekannten Hydrazonen vom Typus **1** vor sich geht. Die längere Reaktionsdauer, die zur Cyclisierung des Hydrazons **1a** nötig wäre, hat wiederum eine erhöhte Nebenproduktbildung zur Folge.



Der starke  $-M$ -Effekt einer Nitrogruppe kommt sogar in herabgesetzter Stabilität des 6-Azaauracilringes beim Nitril **2a** zum Ausdruck. Infolge der verminderten Elektronendichte am N-1-Atom kommt es schon beim Kochen mit Wasser zur Ringaufsprengung sowie zur Decarboxylierung unter Bildung des p-Nitrophenylhydrazonocyanacetamids **5a**; deshalb ist es nicht ratsam, das Nitril **2a** aus Wasser umzukristallisieren. Das Hydrazon **5a** wurde zwecks Vergleichs auch durch Kupplung vom p-Nitrobenzoldiazoniumacetat mit Cyanacetamid dargestellt.

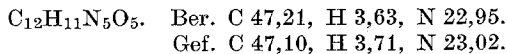
Bei der sauren Verseifung wurden die Nitrile **2a** und **2b** in die Säuren **3a** bzw. **3c** übergeführt; Nitril **2b** spaltet dabei gleichzeitig Acetyl ab. Die beiden Säuren wurden auch auf anderen, unabhängigen Wegen gewonnen: **3a** durch Nitrierung von 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure, **3c** durch Reduktion von **3a** mit Fe in verd. Essigsäure. Durch Acetylierung mit Essigsäureanhydrid wurde die Säure **3c** in ihr N-Acetylderivat (**3b**) übergeführt.

Durch Erwärmen über den Schmp. kommt es bei den Säuren (**3**) zur Decarboxylierung. Einen glatten Verlauf weist die Reaktion aber nur bei den Säuren **3a** und **3b** auf, welche die entsprechenden 1-Aryl-6-azauracile (**4a** bzw. **4b**) liefern.

### Experimenteller Teil

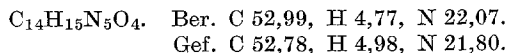
#### *p*-Nitrophenylhydrazono-cyanacetylcarbamidsäureäthylester (**1a**)

Die Lösung von 4,2 g (26,9 mMol) Cyanacetylurethan und 30 g  $\text{CH}_3\text{COONa}$  in 900 ml Wasser wurde auf  $0^\circ$  abgekühlt; dann wurden 300 g Eis zugefügt und in Portionen unter Umrühren und Abkühlen eine Diazoniumsalzlösung zugegeben [aus 2,76 g (20 mMol) p-Nitroanilin, 40 ml  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 15 ml konz. HCl, 1,4 g  $\text{NaNO}_2$  in 10 ml Wasser; nach Ablauf von 15 Min. wurde eine Lösung von 15 g  $\text{CH}_3\text{COONa}$  in 40 ml Wasser hinzugefügt]. Das Hydrazon **1a** wurde nach 6 Stdn. abgesaugt, gründlich mit Wasser und ein wenig Äthanol durchgewaschen. Ausb. 6,10 g (100% d. Th.). Durch Umkristallisieren aus Äthanol wurden gelbe filzartige Kriställchen mit Schmp.  $215\text{--}218^\circ$  gewonnen.



#### *p*-Acetaminophenylhydrazono-cyanacetylcarbamidsäureäthylester (**1b**)

Analog wurde eine p-Acetaminobenzoldiazoniumacetatlösung [aus 3,0 g (20 mMol) Amin in 200 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 10 ml konz. HCl sowie 1,4 g  $\text{NaNO}_2$  in 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , und 15 g  $\text{CH}_3\text{COONa}$  in 40 ml Wasser] mit 4,2 g Cyanacetylurethan und 40 g  $\text{CH}_3\text{COONa}$  in 900 ml Wasser umgesetzt. Ausb. 5,7 g (89,8% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Kriställchen, Schmp.  $191\text{--}193^\circ$  (Zers.).



*1-(p-Nitrophenyl)-6-azauracil-5-carbonsäurenitril (2a)*

a) Thermische Cyclisierung: Das Hydrazon **1a** (1,22 g; 4,0 mMol) wurde in einem Metallbad (200—225°) bis zum Ende der Zersetzung erwärmt. Nach der Abkühlung wurde die Schmelze tüchtig zerrieben und 12 Stdn. mit 30 ml 3proz. KHCO<sub>3</sub>-Lösung behandelt. Dann wurde das Reaktionsgemisch filtriert und mit CH<sub>3</sub>COOH bis zum pH 3 angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 940 mg (90,7%); nach dem Umkristallisieren aus Toluol fast farblose Kriställchen, Schmp. 234—236°.

b) Cyclisierung in Xylol: Das Gemisch von 915 mg (3,0 mMol) Hydrazon **1a** mit 100 ml Xylol wurde 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde auf 30 ml eingeeengt, abgekühlt und nach einigen Stunden abgesaugt. Ausb. 700 mg (90,3%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Toluol wurden fast farblose Kristalle, Schmp. 233—236°, gewonnen.

c) Cyclisierung in Pyridin: Die Lösung von 305 mg (1,0 mMol) Hydrazon **1a** in 5 ml trockenem, frisch destill. Pyridin wurde 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, 250 mg (96,4% d. Th.) krist. Substanz abgesaugt und aus Pyridin umkristallisiert; farblose Kriställchen, Schmp. 234—236°.

d) Alkalische Cyclisierung: 610 mg (2,0 mMol) feingepulv. **1a**, 210 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 25 ml Wasser wurde am Wasserbad bis zur Bildung einer roten Lösung (4 Min.) und nachher noch 10 Min. gekocht. Dann wurde sogleich warm filtriert, das Filter mit 5 ml Wasser durchgewaschen und die roten Filtrate mit 1,2 ml 5proz. CH<sub>3</sub>COOH angesäuert. Ein gelber Niederschlag (100 mg Hydrazon **1a**) wurde abfiltriert und das gelborange Filtrat mit 0,5 ml CH<sub>3</sub>COOH stärker angesäuert. Die ausgeschiedene kristalline Substanz wurde nach 24 Stdn. abgesaugt und mit Wasser durchgewaschen. Ausb. 350 mg (67,5% d. Th.); nach Umkristallisieren aus Toluol farblose Kriställchen, Schmp. 234—236°.

C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 46,34, H 1,94, N 27,02.  
Gef. C 46,42, H 2,03, N 27,05.

*1-(p-Acetaminophenyl)-6-azauracil-5-carbonsäurenitril (2b)*

a) Thermische Cyclisierung: Die Suspension von 315 mg (1,0 mMol) Hydrazon **1b** in 100 ml Xylol wurde 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt. Ausb. 230 mg (84,8% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser hellgelbe Kriställchen, Schmp. 295—298° (Zers.).

b) Alkalische Cyclisierung: Das Gemisch von 950 mg (3,0 mMol) Hydrazon **1b** mit 330 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 25 ml Wasser wurde 10 Min. am Wasserbad erhitzt. Dann wurde filtriert und mit CH<sub>3</sub>COOH angesäuert; nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 710 mg (87,3% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser hellgelbe Kriställchen, Schmp. 296—298° (Zers.).

c) Cyclisierung in Pyridin: 315 mg (1,0 mMol) Hydrazon **1b** wurden in 5 ml Pyridin 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Pyridin wurde dann im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 250 mg (92,2% d. Th.), Schmp. 296—298° (Zers.).

C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 53,14, H 3,34, N 25,82.  
Gef. C 53,05, H 3,30, N 26,01.

*p*-Nitrophenylhydrazonocyanacetamid (**5a**)

a) Durch Kupplungsreaktion: Die aus 2,76 g (20 mMol) *p*-Nitroanilin hergestellte Diazoniumsalzlösung (s. S. 344) wurde in Portionen unter Rühren zu einer Lösung von 3,36 g (40 mMol) Cyanacetamid und 60 g CH<sub>3</sub>COONa in 200 ml eiskaltem Wasser hinzugefügt. Nach 3 Stdn. wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausb. 4,63 g (99,3% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus CH<sub>3</sub>COOH gelbe Kriställchen, Schmp. 310—312° (Zers.); die Lit.<sup>1</sup> gibt 280° an.

b) Durch Hydrolyse des Nitrils **2a**: 250 mg (1 mMol) **2a** wurden mit 50 ml Wasser 105 Stdn. unter Rückfluß gekocht; die bei 70° ausgeschiedenen Kriställchen wurden abgesaugt und mit Wasser durchgewaschen. Ausb. 175 mg (74,5% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Äthanol—Wasser gelbe Kriställchen, Schmp. 310—312° (Zers.). Der Mischschmp. mit der nach a) bereiteten Substanz wies keine Depression auf.

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 46,34, H 3,03, N 30,04.

Gef. C 46,60, H 2,96, N 29,79.

*1*-(*p*-Nitrophenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (**3a**)

a) Aus dem Nitril **2a**: 260 mg (1,0 mMol) **2a** wurden mit 10 ml konz. HCl und 5 ml H<sub>2</sub>O 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und abgesaugt; Ausb. 240 mg (76,4% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser farblose Kriställchen, Schmp. 245—247° (Zers.). Durch Trocknen bei 120° bis zum konstanten Gewicht wurde eine dem Verlust von 2 Mol H<sub>2</sub>O entsprechende Gewichtsabnahme festgestellt.

b) Durch Nitrierung von 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure: Das Gemisch 235 mg (1,0 mMol) wasserfr. 1-Phenyl-6-azauracil-5-carbonsäure<sup>2</sup> mit 1,2 ml 98proz. HNO<sub>3</sub> wurde 3 Stdn. bei Zimmertemp. belassen und nachher mit 13 ml Wasser verdünnt. Ausb. 220 mg (70% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser zeigte **3a** dieselben Eigenschaften, wie das nach a) erhaltene.

C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 43,17, H 2,17, N 20,14.

Gef. C 43,00, H 2,33, N 20,27.

*1*-(*p*-Aminophenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (**3c**)

a) Verseifung des Nitrils **2b**: 270 mg (1,0 mMol) **2b** wurden mit 10 ml konz. HCl und 5 ml Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht; dabei begann bald Abscheidung von Kristallen. Dann wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand (325 mg) in 500 ml siedenden Wassers gelöst und die Lösung auf 100 ml eingengt. Nach der Abkühlung wurden 190 mg (76,5% d. Th.) farblose, bei 283—290° sich zersetzende, nicht schmelzende Kristalle gewonnen.

b) Durch Reduktion der Säure **3a**: Zu einer am Wasserbad erwärmten Lösung von 315 mg (1 mMol) Säure **3a** (Dihydrat) in 20 ml 5proz. CH<sub>3</sub>COOH wurden unter Umrühren in Portionen 175 mg Eisenpulver zugefügt. Nach 30 Min. wurde warm filtriert, das Filtrat auf ein kleines Volum eingengt und mittels 25proz. NH<sub>3</sub> alkalisiert. Der so erhaltene Niederschlag wurde mit heißem Wasser durchgewaschen, die vereinigten Filtrate auf ein kleines Vol. eingengt, mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert und zur Trockene

<sup>1</sup> S. Hünig und O. Boes, Ann. Chem. **579**, 28 (1953).

<sup>2</sup> J. Slouka, Mh. Chem. **96**, 134 (1965).

verdampft. Der Rückstand, aus Wasser umkristallisiert, wog 70 mg (28,2% d. Th.) und war mit dem sub. a) beschriebenen **3c** identisch.

$C_{10}H_8N_4O_4$ . Ber. C 48,39, H 3,25, N 22,58.  
Gef. C 48,22, H 3,26, N 22,35.

*1-(p-Aminophenyl)-6-azauracil-5-carbonsäurehydrochlorid (3c · HCl)*

Durch Umkristallisieren der Säure **3c** aus 20proz. HCl wurden farblose bei 283—286° (Zers.) schmelzende Kriställchen gewonnen.

$C_{10}H_9N_4O_4Cl$ . Ber. C 42,19, H 3,19, N 19,68.  
Gef. C 42,44, H 3,38, N 19,43.

*1-(p-Acetaminophenyl)-6-azauracil-5-carbonsäure (3b)*

Das Gemisch von 250 mg (1 mMol) Säure **3c** mit 6 ml Essigsäureanhydrid wurde 30 Min. unter Rückfluß gekocht und nachher in 50 ml Wasser eingegossen. Nach einigen Tagen wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausb. 230 mg (79,3% d. Th.). Nach Umkristallisieren aus Wasser farblose Kriställchen, Schmp. 263—265° (Zers.).

$C_{12}H_{10}N_4O_5$ . Ber. C 49,66, H 3,47, N 19,31.  
Gef. C 49,94, H 3,69, N 19,60.

*1-(p-Nitrophenyl)-6-azauracil (4a)*

280 mg **3a** (1 mMol) wurden im Metallbad auf 230—250° erwärmt, bis die Decarboxylierung beendet war; die Schmelze wurde mit 50 ml Wasser digeriert, die Lösung (Aktivkohle) filtriert und abgekühlt. 130 mg **4a** (55,5% d. Th.); Schmp. nach Umkristallisieren aus Wasser 234—236°.

$C_9H_6N_4O_4$ . Ber. C 46,16, H 2,58, N 23,93.  
Gef. C 46,17, H 2,80, N 24,20.

*1-(p-Acetaminophenyl)-6-azauracil (4b)*

Diese Substanz wurde analog (Badtemp. 260—290°) mit 52,3proz. Ausbeute aus der Säure **3b** hergestellt. Nach Umkristallisieren aus Wasser hellgelbe Kriställchen; Schmp. 285—289° (Zers.).

$C_{11}H_{10}N_4O_3$ . Ber. C 53,66, H 4,09, N 22,76.  
Gef. C 53,45, H 4,21, N 23,03.