

Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum
Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica

Jan Slouka; Karel Nálepa

5- substituierte 6-azauracile I. Die Synthese von 5-(p-Chlorstyryl) - und
5-(p-Chlorbenzyl)- 6- azauracilen und von einigen ihrer Derivaten

Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica, Vol.
10 (1969), No. 1, 373--378

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/119918>

Terms of use:

© Palacký University Olomouc, Faculty of Science, 1969

Institute of Mathematics of the Academy of Sciences of the Czech Republic provides access to digitized documents strictly for personal use. Each copy of any part of this document must contain these *Terms of use*.



This paper has been digitized, optimized for electronic delivery and stamped with digital signature within the project *DML-CZ: The Czech Digital Mathematics Library* <http://project.dml.cz>

*Katedra organické, analytické a fyzikální chemie přírodovědecké fakulty
Vedoucí katedry: prof. RNDr. et C.Sc. Eduard Ružička*

5-SUBSTITUIERTE 6-AZAURACILE I. DIE SYNTHESE VON 5-(p-CHLORSTYRYL) - UND 5-(p- CHLORBENZYL) - 6-AZAURACILEN UND VON EINIGEN IHRER DERIVATEN

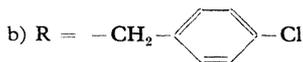
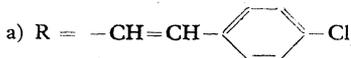
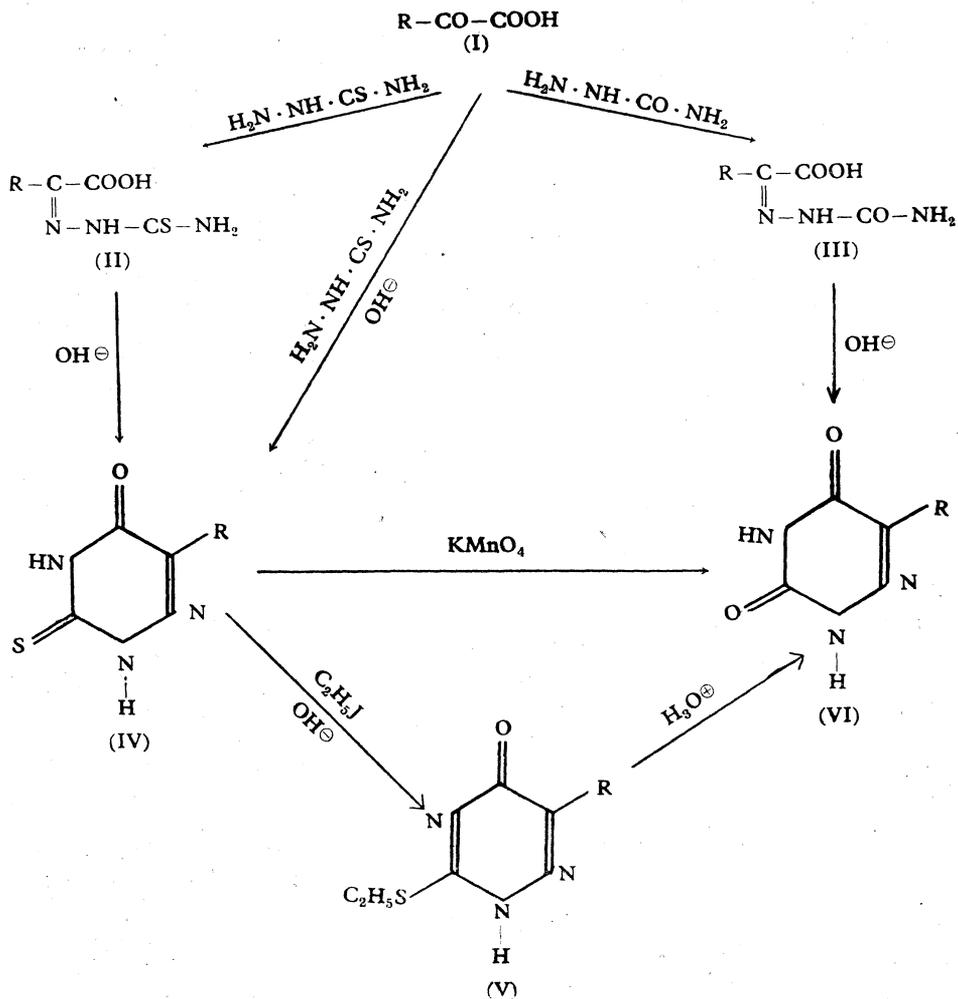
JAN SLOUKA und KAREL NÁLEPA

(Eingegangen am 3. Juli 1968)

5-Aralkyl-6-azauracile bilden eine zahlreiche Gruppe von Derivaten des 1,2,4-Triazins. Zu den am längsten bekannten gehören 5-Benzyl-6-azauracil^{3,4,7,15,17,19,22,40} und seine Derivate^{5,6,9-12,14,18,20-22,25-27,31,33,35,37,39,40}. Es wurden gleichfalls 5-(β -Phenyläthyl)-6-azauracil³ und einige seine Derivate hergestellt^{2,6,35}, ferner 5-Benzhydryl-6-azauracil³⁴, 5-(α -Chinolylmethyl)-6-azauracil²⁸, einige Derivate von 5-(α -Phenyläthyl)-6-azauracil^{8,13,16,17} und einige Derivate von 5-Phenyl-6-azauracils^{23,24,29,30}. Einen bedeutsamen Platz zwischen 5-Aralkyl-6-azauracilen nehmen gleichfalls Derivate mit ungesättigtem Alkylrest ein, wie 5-Styryl-6-azauracil³ und seine Derivate^{2,3,6,35,38}, von denen 2-Thio-(3',4'-methylendioxystryl)-6-azauracil sehr stark kancerostatisch wirksam ist³⁵. Es wurden gleichfalls auch 5-[(α' -Furyl)-vinyl]-6-azauracil und einige seine Derivate³⁶, ferner 5-(4'-Phenyl-1', 3'-butadien-1'-yl)-6-azauracil³⁶ und eine Reihe von seinen Derivaten^{35,36}, hergestellt.

In der vorliegenden Arbeit wird die Herstellung des bis jetzt unbeschriebenen 5-(p-Chlorstyryl)-6-azauracils und seines 2-Thio-analogs beschrieben. Ausgehend von der p-Chlorbenzylidenbrenztraubensäure (Ia) wurde in guter Ausbeute das Thiosemicarbazon (IIa) und Semicarbazon (IIIa) hergestellt. Durch Cyclisierung dieser Stoffe im alkalischen Medium wurden in guter Ausbeute die entsprechenden 6-Azauracile (IVa) und (VIa) gewonnen. Das 5-(p-Chlorstyryl)-6-azauracil (VIa) wurde gleichfalls auf zwei verschiedener Weise aus seinem 2-Thioanalog (IVa) hergestellt und zwar entweder durch seine Oxydation mit KMnO_4 oder durch seine Alkylierung zum 2-Methylthio-5-(p-chlorstyryl)-6-azauracil (Va) und seine folgende saure Hydrolyse dieser Verbindung.

In dieser Arbeit wird ferner auch eine vereinfachte Vorbereitungs-methode von 2-Thio-5-(p-chlorbenzyl)-6-azauracil (IVb) beschrieben, bei der statt aus der freien Säure vorteilhaft aus dem leicht herstellbaren 2-Phenyl-4-(p-chlorbenzyliden)-oxazolone-(5) ausgegangen wird. Durch alkalische Spaltung dieses Azlactons und durch folgende Reaktion mit Thiosemicarbazid im Sinn schon früher ausgearbeiteter Methode³⁷ wurde das Triazin (IVb) in guter Ausbeute gewonnen. Durch Oxydation mit KMnO_4 wurde dieser Stoff zum 5-(p-Chlorbenzyl)-6-azauracil (VIb) übergeführt.



Experimenteller Teil

p-Chlorbenzylidenbrenztraubensäure (Ia)

Die Mischung von 17,6g (0,20 mM) Brenztraubensäure und 28,3g (0,20 mM) p-Chlorobenzaldehyd wurde binnen 1 Stunde unter intensivem Rühren und Kühlen zu 0 °C in 150 ml 10%-igem NaOH Wasserlösung hineingebracht. Das ausgeschiedene Natriumsalz der Säure (Ia) wurde abgesaugt, die Mutterlauge mit Äthanol verdünnt, womit ein weiterer Teil von diesem Salz gewonnen

wurde. Das Salz wurde dann in 250 ml warmes Wasser aufgelöst, die Lösung abfiltriert und mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert. Der ausgeschiedene Stoff wurde abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und an der Luft ausgetrocknet. Die Ausbeute beträgt 24,0g (52,87% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser wurden fast farblose Kriställchen gewonnen, die ein Monohydrat der Säure (Ia) vorstellen, wie aus der Elementaranalyse und aus der beim Trocknen bei 90 °C gefundenem Gewichtsverlust hervorgeht. Schmp. 142–143 °C (Literatur¹ führt kein Schmp. ein).

| | | | |
|--|------|-----------|----------|
| C ₁₀ H ₉ O ₄ Cl (228,5) | ber. | C 52,51 % | H 3,93 % |
| | gef. | C 52,47 % | H 4,22 % |

p-Chlorbenzylidenbrenztraubensäurethiosemicarbazon (IIa)

Zu einer Lösung von 1,1g (4,7 mM) des Monohydrats der p-Chlorbenzylidenbrenztraubensäure (Ia) in 250 ml heissem Wasser wurde 430 mg (4,7 mM) Thiosemicarbazid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch 10 Minuten gekocht und dann abgekühlt. Der ausgeschiedene gelbe kristalline Niederschlag wurde abgesaugt und mit Wasser durchgewaschen. Die Ausbeute beträgt 1,15 g (86,46% d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser wurden gelbe Kriställchen gewonnen. Schmp. 194–196 °C (Zers.).

| | | | | |
|---|------|-----------|----------|-----------|
| C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₂ SCl (283,5) | ber. | C 46,56 % | H 3,52 % | N 14,81 % |
| | gef. | C 46,76 % | H 3,82 % | N 14,95 % |

p-Chlorbenzylidenbrenztraubensäuresemicarbazon (IIIa)

Zu einer Lösung von 2,0g (8,6 mM) des Hydrats (Ia). H₂O in 400 ml kochendem Wasser wurden heisse Lösung von 0,86 g (8,6 mM) Semicarbazidhydrochlorid und 0,22 g Natriumacetat in 100 ml Wasser zugegeben. Nach der Abkühlung wurde der gelbe kristalline Stoff abgesaugt und mit Wasser durchgewaschen. Die Ausbeute beträgt 2,0 g (86,95 % d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol wurde ein gelber kristalline Stoff gewonnen. Schmp. 214–216 °C. (Zers.)

| | | | | |
|--|------|-----------|----------|-----------|
| C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₃ Cl (267,5) | ber. | C 49,34 % | H 3,73 % | N 15,66 % |
| | gef. | C 49,58 % | H 3,99 % | N 15,42 % |

2-Thio-5-(p-chlorstyryl)-6-azauracil (IVa)

Die Lösung von 550 mg (1,9 mM) des Thiosemicarbazons (IIa) und 1,0g Na₂CO₃ in 100 ml Wasser wurde 3 Stunden unter Rückflusskühler auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle wurde die Lösung filtriert und mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert. Nach Abkühlung wurde der ausgeschiedene gelbe kristalline Stoff abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Die Ausbeute beträgt 350 mg (68,62 % d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser wurde ein gelber, kristalline Stoff gewonnen.

$C_{11}H_8N_3OSCl$ (265,5)

| | | | | | | |
|------|---|---------|---|--------|---|---------|
| ber. | C | 49,71 % | H | 3,01 % | N | 15,81 % |
| gef. | C | 49,99 % | H | 3,10 % | N | 15,52 % |

3-Methylmercapto-5-oxo-6-(p-chlorstyryl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin
(Va)

Zur Lösung von 1,5 g (5,65 mM) des 2-Thio-6-azauracils (IVa) in 200 ml 1%-igen wässriger Lösung von KOH wurde 870 mg (6,21 mM) Methyljodid zugegeben und dieses Reaktionsgemisch wurde 26 Stunden in geschlossener Rundkolbe bei Zimmertemperatur und zeitweiligem Schütteln stehen gelassen. Nach Zugabe von kleiner Menge Aktivkohle wurde das Gemisch abfiltriert und mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert. Nach dem Absaugen und mit Wasser durchgewaschen, wurde 1,42 g (90,40 % d. Th.) vom gelben kristallinen Stoff gewonnen, der zweimal aus Äthanol umkristallisiert wurde. Schmp. 265—267 °C. Die Analysenprobe wurde 2 Stunden bei 110 °C getrocknet.

$C_{12}H_{10}N_3OSCl$ (279,7)

| | | | | | | |
|------|---|---------|---|--------|---|---------|
| ber. | C | 51,52 % | H | 3,57 % | N | 15,02 % |
| gef. | C | 51,39 % | H | 3,46 % | N | 14,78 % |

5-(p-Chlorstyryl)-6-azauracil (VIa)

a) Durch Oxydation des Triazins (IVa)

Zur Lösung von 1,1 g (4,14 mM) des Stoffes (IVa) in 150 ml 3%-iger KOH wurde teilweise unter Rühren eine heisse Lösung von 1,34 g (8,28 mM) $KMnO_4$ in 50 ml Wasser zugegeben. Nach 20 Minuten wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert, MnO_2 auf dem Filter wurde mehrmals mit heissem Wasser durchgewaschen und die vereinigten Filtrate wurden bei 60 °C mit konz. HCl bis zum pH 0 angesäuert. Der ausgeschiedene gelbe kristalline Niederschlag wurde nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Wasser durchgewaschen. Die Ausbeute beträgt 1,10 g (90,10 % d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 268—271 °C.

b) Durch die Hydrolyse des Triazins (Va)

Das Gemisch von 900 mg (3,2 mM) des Triazins (Va) und 20 ml konz. HCl wurde 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann verdickt und abgekühlt. Es wurde 670 mg (75,30 % d. Th.) des gelben kristallinen Stoffes gewonnen, dessen Schmelzpunkt sowie Mischschmelzpunkt nach zweimaliger Umkristallisierung aus Äthanol vollkommen mit dem, nach der vorhergegangenen Methode vorbereiteten Stoff, identisch ist.

c) Durch Cyclisierung des Semicarbazons (IIIa)

Das Gemisch von 850 mg (3,1 mM) des Semicarbazons (IIIa), 180 mg KOH und 16 ml H_2O wurde 6 Stunden unter Rückflusskühler auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Zugabe von Aktivkohle wurde das Reaktionsgemisch filtriert und mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert. Nach dem Absaugen und mit

Wasser nachgewaschen, wurde 520 mg (65,89 % d. Th.) des gelben kristallinen Stoffes gewonnen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Wasser ist der Stoff mit den beiden nach den vorgehenden Methoden hergestellten Stoffen ganz identisch.

$C_{11}H_{18}N_3O_2Cl$ (249,50)

| | | | | | | |
|------|---|---------|---|--------|---|---------|
| ber. | C | 52,90 % | H | 3,20 % | N | 16,83 % |
| gef. | C | 52,67 % | H | 2,96 % | N | 16,58 % |

2-Thio-5-(p-chlorbenzyl)-6-azauracil (IVb)

Das Gemisch von 3,0 g (10,6 mM) 2-Phenyl-4-(p-chlorbenzyliden)-oxazolone-(5)³², 10 g KOH und 250 ml Wasser wurde 6 Stunden unter Rückflusskühler gekocht. Zum Reaktionsgemisch wurde dann 960 mg (10,6 mM) Thiosemicarbazid gegeben und das Reaktionsgemisch wurde ferner 2 Stunden unter Rückflusskühler gekocht. Nach Zugabe von kleiner Menge Aktivkohle wurde das Reaktionsgemisch abfiltriert und mit Essigsäure bis zu pH 3–4 angesäuert. Nach Abkühlen wurde der ausgeschiedene kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Wasser durchgewaschen. Die Ausbeute beträgt 2,1 g (80,76 % d. Th.) Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser wurden fast farblose Kriställchen gewonnen. Schmp. 228–230 °C. Mit der Literatur⁴⁰ stimmt gut überein.

$C_{11}H_8N_3OSCl$ (253,5)

| | | | | | | |
|------|---|---------|---|--------|---|---------|
| ber. | C | 47,33 % | H | 3,15 % | N | 16,56 % |
| gef. | C | 47,43 % | H | 3,36 % | N | 16,58 % |

3,5-Dioxo-6-(p-chlorbenzyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin (VIb)

Zur Lösung von 500 mg (1,97 mM) des Stoffes IVb in 30 ml 2n-KOH wurde eine Lösung von 722 mg $KMnO_4$ (3,94 mM) in 20 ml heissem Wasser zugegeben. Das ausgeschiedene MnO_2 wurde abfiltriert und der Filter wurde zweimal mit heissem Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate mit einem Umfang von etwa 100 ml wurden mit konz. HCl bis zum pH 1 angesäuert und der ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Die Ausbeute beträgt 300 mg (65,21 % d. Th.). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser Schmp. 202–204 °C. Die Literatur⁴⁰ führt Schmp. 234–235 °C ein.

$C_{10}H_8O_2N_3Cl$ (237,5)

| | | | | | | |
|------|---|---------|---|--------|---|---------|
| ber. | C | 50,52 % | H | 3,36 % | N | 17,68 % |
| gef. | C | 50,62 % | H | 3,46 % | N | 17,54 % |

LITERATUR

- [1] Bodfors S.: Ann. 609, 117 (1957).
- [2] Bodfors S.: Ann. 639, 125 (1959).
- [3] Bougault J.: Compt. Rend. 159, 83 (1914).
- [4] Gougault J., Cattelain E., Chabrier P.: Compt. rend. 208, 657 (1939).
- [5] Bougault J.: J. pharm. chim. 11, 5 (1915).

- [6] *Bougault J., Daniel L.*: Compt. rend. 186, 151 (1928).
 [7] *Chang P. K.*: J. Org. Chem. 23, 1951 (1958).
 [8] *Cattelain E.*: Compt. rend. 207, 998 (1938).
 [9] *Cattelain E.*: Compt. rend. 208, 1656 (1939).
 [10] *Cattelain E.*: Compt. rend. 208, 1912 (1939).
 [11] *Cattelain E.*: Compt. rend. 210, 301 (1940).
 [12] *Cattelain E.*: Compt. rend. 210, 763 (1940).
 [13] *Cattelain E.*: Compt. rend. 212, 551 (1941).
 [14] *Cattelain E.*: Compt. rend. 213, 308 (1941).
 [15] *Cattelain E.*: Compt. rend. 215, 257 (1942).
 [16] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France 9, 907 (1942).
 [17] *Cattelain E., Chabrier P.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 18 (1944).
 [18] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 249 (1944).
 [19] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 256 (1944).
 [20] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 273 (1944).
 [21] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France 12, 39 (1945).
 [22] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France 12, 47 (1945).
 [23] *Cattelain E., Chabrier P.*: Compt. rend. 224, 1571 (1947).
 [24] *Cattelain E., Chabrier P.*: Bull. Soc. Chim. France 1947, 1098.
 [25] *Cattelain E., Chabrier P.*: Bull. Soc. Chim. France 1948, 700.
 [26] *Girard M.*: Compt. rend. 206, 1303 (1938).
 [27] *Girard M.*: Ann. Chim. 16, 326 (1941).
 [28] *Hagenbach E. R., Hodel E., Gysin H.*: Angew. Chem. 66, 359 (1957).
 [29] *La Parola G., Turi C. J.*: Rend. Ist. Super Sanite 23, 1058 (9160); C. A. 56, 3482 (1962).
 [30] *La Parola G., Turi C. J.*: Ann. Chim (Rome) 51, 283 (1961).
 [31] *Liebermann D., Jacquier R.*: Bull. Soc. Chim. France 1961, 383.
 [32] *Mauthner F.*: J. prakt. Chem. 95, 55 (1917).
 [33] *Prystaš M., Šorm F.*: Coll. Czech. Chem. Commun. 28, 3113 (1963).
 [34] *Rossi S.*: Gazz. Chim. Ital. 83, 133 (1953).
 [35] *Semonský M. und Mitarb.*: Coll. Czech. Chem. Commun. 32, 4439 (1967).
 [36] *Slouka J.*: J. prakt. Chem. (4) 16, 220 (1962).
 [37] *Slouka J., Nálepa K.*: J. prakt. Chem. (4), 18, 188 (1962).
 [38] *Slouka J., Nálepa K.*: Acta Univ. Palackianae Olomucensis Fac. Rerum Nat. 12, 145 (1963).
 [39] *Slouka J., Slouková I.*: Acta Univ. Palackianae Olomucensis Fac. Rerum Nat. 18, 257 (1965).
 [40] *Watanabe S., Ueda T.*: Chem. Pharm. Bull. 11, 1551 (1963), C. A. 60, 8031 (1964).

SHRnutí

5-SUBSTITUOVANÉ-6-AZAUACILY I. SYNTHESA 5-(p-CHLORSTYRYL) A 5-(p-CHLORBENZYL)-6-AZAUACILU A NĚKTERÝCH JEJICH DERIVÁTŮ

JAN SLOUKA A KAREL NÁLEPA

V. práci je popsána příprava 2-thio-5-(p-chlorstyryl)-6-azauracilu (IVa), jeho 2-S-ethyl-derivátu (Va), 5-(p-chlorstyryl)-6-azauracilu (VIa), 5-(p-chlorbenzyl)-6-azauracilu (VIb) a jeho 2-thio-analoga (IVb). Látka (IVa) byla získána cyklizací příslušného thiosemikarbazonu (IIa). Látka (VIa) byla získána třemi způsoby: cyklizací příslušného semikarbazonu (IIIa), oxidací látky (IVa) a kyselou hydrolyzou triazinu (Va). Sloučenina (IVb) byla získána jednoduchou cestou z 2-fenyl-4-(p-chlorbenzyliden)-oxazolonu-(5) a běžným způsobem byla převedena na 5-(p-chlorbenzyl)-6-azauracil (VIb).