

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

---

Jan Slouka; Karel Nálepa

Synthesa 5-(p-methoxystyryl)-6-azauracilu a některých jeho derivátů

*Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica*, Vol.  
4 (1963), No. 1, 145--150

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/119799>

**Terms of use:**

© Palacký University Olomouc, Faculty of Science, 1963

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. Eduard Ružička*

## SYNTHESA 5-(P-METHOXYSTYRYL)-6-AZAUACILU A NĚKTERÝCH JEHO DERIVÁTŮ

JAN SLOUKA, KAREL NALEPA

(Předloženo dne 1. října 1962)

6-Azauracilu a jeho derivátům je věnována stále velká pozornost vzhledem k jejich možným terapeutickým účinkům.

Je celá řada syntés, vedoucích k uvedeným látkám. Mezi nejstarší patří cyklisace semikarbazonů  $\alpha$ -ketokarbonových kyselin, nebo jejich esterů ve vodně-alkalickém prostředí. Touto metodou byla připravena řada 5-substituovaných 6-azauracilů [1]–[11], jakož i samotný 6-azauracil [12]. Nevýhodou uvedené metody jsou však mnohdy nízké výtěžky a dále její omezená použitelnost. Selhává totiž při cyklisaci semikarbazonů kyseliny pyrohroznové [13], [14] i při cyklisaci semikarbazonů alifatickým radikálem monosubstituovaných pyrohroznových kyselin [15]. Provádí-li se však reakce v nevodném prostředí (ethylenglykol + ethylát sodný), probíhá cyklisace i v těchto případech [16].

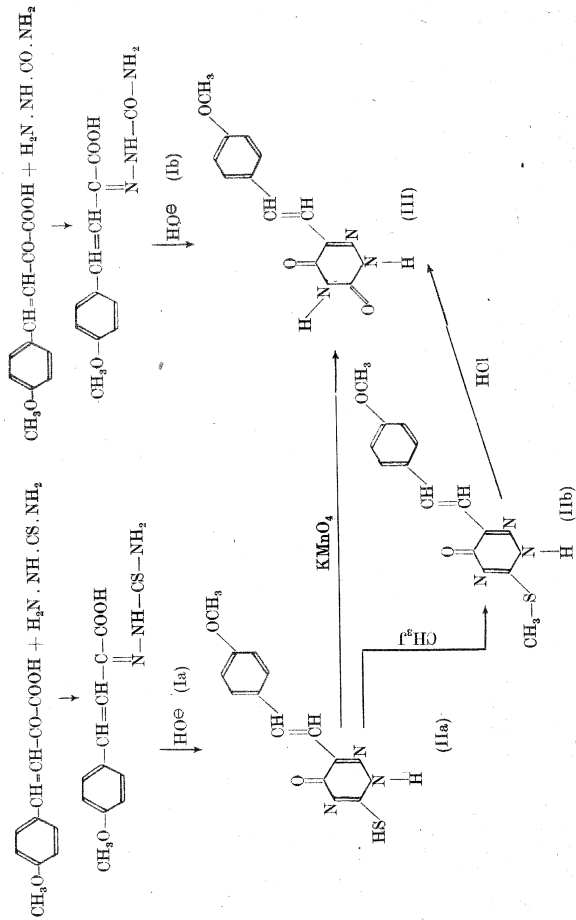
Ještě výhodnější metodou vedoucí k 6-azauracilovému skeletu je cyklisace thiosemikarbazonů  $\alpha$ -ketokyselin, která ve vodně-alkalickém prostředí hladce vede k příslušným 2-thio-6-azauracilům [2]–[4], [8], [9], [14], [15], [17]–[53] ve velmi dobrých výtěžcích.

Při všech výše uvedených syntésách se též často vychází přímo z  $\alpha$ -ketokarbonové kyseliny a semikarbazidu resp. thiosemikarbazidu, bez izolace semikarbazonu, resp. thiosemikarbazonu. Místo  $\alpha$ -ketokyseliny lze použít též sloučenin, které poskytují  $\alpha$ -ketokyselinu neb její deriváty až v reakční směsi, jako chloral [54],  $\alpha$ -merkaptoakrylové kyseliny [9],  $\alpha$ -oximinoestery [15], azlaktony [55] nebo rudé anily [50], [51], [56].

Druhou skupinu syntés tvoří dehydrogenace 3,5-dioxo-hexahydro-1, 2, 4 triazinů, prováděné bromem [57], neb kopulací s diazoniovými solemi a následujícím rozkladem vzniklých 1-azo-sloučenin [58].

Třetí typ syntés spočívá v kopulaci diazoniových solí s malonyldiurethanem a v cyklisaci vzniklých arylhydrazonů mesoxalyldiurethanu [59]. Analogické syntésy byly provedeny i s kyanacetylurethanem [61], [62].

146 V této práci byla obrácena pozornost k synthese 5(p-methoxystyryl)-6-azauracilů, jako k látce s možnou konce-  
rostatickou účinností:



Reakcí kyseliny p-methoxybenzylidenpyrohroznové s thiosemikarbazidem byl připraven příslušný thiosemikarbazon (Ia), který byl alkalickou cyklisací převeden na 2-thio-5-(p-methoxystyryl)-6-azauracil (IIa). Methylací této látky methyljodidem v alkalickém prostředí byl připraven 3-methylmerkpto-5-oxo-6-(p-methoxystyryl)-2,5-dihydro-1, 2, 4-triazin (IIb).

5-(p-Methoxystyryl)-6-azauracil (III) byl připraven dvěma cestami: jednak oxydací 2-thio-6-azauracilu IIa manganistanem draselným v alkalickém prostředí, dále pak z kyseliny p-methoxybenzylidenpyrohroznové přes semikarbazon (Ib) alkalickou cyklisací.

#### Experimentální část

##### Thiosemikarbazon kyseliny p-methoxybenzylidenpyrohroznové (Ia)

K roztoku 2,06 g kyseliny anisylidenpyrohroznové [60] (10 mmolů) v 300 ml vřelé vody bylo přidáno 911 mg thiosemikarbazidu (10 mmolů). Roztok po filtraci za horka a ochlazení poskytl 2,05 g thiosemikarbazonu, což činí 73,4% theorie. Po rekrystalizaci z vody světle žluté krystalky. B. t. 181—3 °C

(K analýze vzorek sušen 2 hod. při 100 °C).

Pro  $C_{12}H_{10}O_2N_3S$  (279,2): vypočteno 15,05% N  
nalezeno 14,96% N

##### Semikarbazon kyseliny p-methoxybenzylidenpyrohroznové (Ib)

K roztoku 412 mg kyseliny anisylidenpyrohroznové (2 mmoly) v 100 ml vřelé vody bylo přidáno 223 mg semikarbazid hydrochloridu a 50 mg octanu sodného. Po filtraci za horka a ochlazení se vyloučilo 420 mg semikarbazonu, což činí 97,8% theorie. Po dvojnásobné rekrystalizaci z ethanolu b. t. 194—6 °C.

(K analýze vzorek sušen 2 hod. při 100 °C)

Pro  $C_{12}H_{10}O_4N_3$  (263,25): vypočteno 15,96% N  
nalezeno 15,87% N

##### 2-Thio-5-(p-methoxystyryl)-6-azauracil (IIa)

K suspensi 1,5 g thiosemikarbazonu Ia (5,4 mmolu) v 50 ml vody byl přidán 1 g uhlíčitanu sodného a vzniklý roztok byl vařen 3 hod. na parní lázni. Po přidání aktivního uhlí a po filtraci byl roztok zředěn 50 ml vody a ještě za tepla okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou do pH = 0. Po ochlazení byla vyloučená krystalická sraženina odsáta a promyta vodou. Výtěžek světle žlutého produktu obnáší 1,25 g, což jest 89,1% theorie. Po dvojnásobné rekrystalizaci ze směsi ethanol-voda byly získány světle žluté krystalky o b. t. 286—8 °C.

Pro  $C_{12}H_{11}O_2N_3S$  (261,2): vypočteno 16,00% N  
nalezeno 16,08% N

##### 3-Methylmerkpto-5-hydroxy-6-(p-methoxystyryl)-1,2,4-triazin (IIb)

261 mg 2-Thio-6-azauracilu IIa (1,0 mmol) bylo suspendováno v 20 ml vody a přidáním 200 mg KOH uvedeno do roztoku. K roztoku bylo přidáno 150 mg

(1,1 mmolu) methyljodidu. Reakční směs byla ponechána 24 hod. při pokojové teplotě za občasného protřepávání, pak přefiltrována a filtrát okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou do  $\text{pH} = 0$ . Vyloučená sraženina byla odsáta a promyta vodou. Výtěžek obnáší 220 mg, což činí 79,9% theorie. Po rekrystalisaci ze směsi ethanol—voda b. t. 250—2 °C.

Pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3\text{S}$  (275,3): vypočteno 15,27% N  
nalezeno 15,11% N

#### 5-(p-Methoxystyryl)-6-azauracil (III)

a) K suspensi 523 mg (2,0 mmoly) 2-thio-6-azauracilu IIa v 100 ml vody bylo přidáno tolik roztoku 10% KOH, až do rozpuštění. K roztoku byl pak za míchání přidán po částech horký roztok 632 mg  $\text{KMnO}_4$  (4,0 mmoly) v 25 ml vody. Po 15 minutách byla reakční směs přefiltrována a  $\text{MnO}_2$  na filtru byl několikrát promyt vřelou vodou. Spojené filtráty o objemu 200 ml byly zahřáty na 60 °C a okyseleny koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou do  $\text{pH} = 0$ . Po ochlazení byla vyloučená sraženina odsáta a promyta vodou. Výtěžek obnáší 260 mg, což je 53,0% theorie.

b) Směs 526 mg semikarbazonu Ib (2 milimoly), 110 mg KOH a 10 ml vody byla vařena 6 hodin pod zpětným chladičem. Po přidání aktivního uhlí byl roztok přefiltrován a okyselen kyselinou octovou. Vyloučená objemná sraženina byla odsáta a promyta vodou. Výtěžek činí 350 mg, což je 68,8% theorie. Po rekrystalisaci ze směsi ethanol-benzen b. t. 271—3 °C.

Pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3$  (254,2): vypočteno 17,14% N  
nalezeno 17,05% N

#### LITERATURA

- [1] *Loquin R.*: Bull. Soc. Chim. France **35** 964 (1906)
- [2] *Popovici L.*: Ann. chim. **18** 183 (1932)
- [3] *Popovici L.*: Compt. rend. **191** 210 (1930)
- [4] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France **9** 907 (1942)
- [5] *Zakutskaya M. A.*: J. Gen. Chem. **10** 1553 (1940)
- [6] *Adickes F.*: Ber. **58** 211 (1925)
- [7] *Fodor G.*: Acta Lit. Sci. Regiae Univ. Hung., Sect. Chem., Mineral., Phys. **6** 1 (1937); C. A. **32** 2125 (1938).
- [8] *Girard M.*: Compt. rend. **206** 1303 (1938)
- [9] *Girard M.*: Ann. chim. **16** 326 (1941)
- [10] *Cattelain E.*: Compt. rend. **207** 998 (1938)
- [11] *Bougault J.*: Compt. rend. **159** 631 (1914)
- [12] *Seibert W.*: Ber. **80** 498 (1947)
- [13] *Bougault J.*: Compt. rend. **159** 83 (1914)
- [14] *Bougault J., L. Daniel*: Compt. rend. **186** 1216 (1928)
- [15] *Godfrin A.*: J. pharm. chim. **30** 321 (1939)
- [16] *Chang P. K.*: J. Org. Chem. **23** 1951 (1958)
- [17] *Bougault J., L. Daniel*: Compt. rend. **186** 151 (1928)

- [18] *Cattelain E.*: Compt. rend. **212** 551 (1941)
- [19] *Falco E. A., E. Pappas, G. H. Hitchings*: J. Am. Chem. Soc. **78** 1938 (1956)
- [20] *Barlow R. B., A. D. Welch*: J. Am. Chem. Soc. **78** 1258 (1956)
- [21] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France **11** 18 (1944)
- [22] *Cattelain E., P. Chabrier*: Compt. rend. **224** 1571 (1947)
- [23] *Cattelain E., P. Chabrier*: Bull. Soc. Chim. France **1947** 1098
- [24] Swiss 288, 888; C. A. **49** 2528 (1955)
- [25] Swiss 288, 889; C. A. **49** 2528 (1955)
- [26] Swiss 293, 016; C. A. **49** 2528 (1955)
- [27] Swiss 293, 017; C. A. **49** 2528 (1955)
- [28] Brit. 705, 609; C. A. **49** 5535 (1955)
- [29] Brit. 759, 014; C. A. **51** 9719 (1957)
- [30] *Hagenbach R. E., E. Hodel, H. Gysin*: Angew. Chem. **66** 359 (1954)
- [31] *Schmidt F.*: Arch. Pharm. **289** 150 (1956)
- [32] *Morávek J.*: Chem. & Ind. **1957** 1387; Collection **24** 2571 (1959)
- [33] *Gut J.*: Chem. listy **51** 1947 (1957); Czech. 89 694, C. A. **54** 8869 (1960)
- [34] *Chutný B. a spol.*: Jaderná energie **4** 392 (1958)
- [35] *Gut J., M. Prystaš*: Collection **24** 2986 (1959)
- [36] *La Parola G., C. J. Turri*: Ann. chim. (Rome) **51** 283 (1961)
- [37] *Bodfors S.*: Ann. **639** 125 (1961)
- [38] *Rossi P. F., S. Sorassi*: Ann. chim. (Rome) **51** 64 (1961)
- [39] *Nakata I., T. Ueda*: Yakugaku Zasshi **80** 1068 (1960); C. A. **55** 562 (1961)
- [40] *Trštel M., Z. Vrbáski*: J. Org. Chem. **25** 730 (1960)
- [41] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France **11** 249 (1944)
- [42] *Cattelain E.*: Compt. rend. **210** 301 (1940)
- [43] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France **11** 256 (1944)
- [44] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France **11** 273 (1944)
- [45] *Cattelain E.*: Compt. rend. **210** 763 (1940)
- [46] *Cattelain E.*: Bull. Soc. Chim. France **12** 39 (1945)
- [47] *Cattelain E.*: Compt. rend. **213** 308 (1941)
- [48] *Elvidge J. A., Spring F. S.*: J. Chem. Soc. **1949** 135
- [49] *Hadáček J., J. Slouka*: Pharmazie **13** 402 (1958)
- [50] *Hadáček J., J. Slouka*: Pharmazie **14** 19 (1959)
- [51] *Hadáček J., J. Slouka*: J. Publ. Fac. Univ. Brno **403** 253 (1959)
- [52] *Slouka J.*: Pharmazie **15** 317 (1960)
- [53] *Slouka J.*: J. prakt. chem. (4) **16** 220 (1962)
- [54] *Chang P. K., T. L. V. Ulbricht*: J. Am. Chem. Soc. **80** 976 (1958)
- [55] *Slouka J., K. Nalepa*: J. prakt. chem.: (4) **18**, 188 (1962)
- [56] *Kříhnik F., H. Leister*: Ber. **91** 1479 (1958)
- [57] *Thiele J., Bailey J.*: Ann. **303** 75 (1898)
- [58] *Bailey J., L. Knox*: J. Am. Chem. Soc. **29** 886 (1907)
- [59] *Whiteley M. A., D. Yapp*: J. Chem. Soc. **1927** 521
- [60] *Reimer M.*: J. Am. Chem. Soc. **48** 2458 (1926)
- [61] *Slouka J.*: Monatsh. f. Chem. **94** 258 (1963)
- [62] *Slouka J., K. Nalepa*: Monatsh. f. Chem. **94**, 694 (1963)

## Резюме

### СИНТЕЗ 5-(П-МЕТОКСИСТИРИЛ)-6-АЗАУРАЦИЛА И НЕКОТОРЫХ ЕГО ДЕРИВАТОВ

ЯН СЛОУКА И КАРЕЛ НАЛЕПА

В настоящей работе обращается внимание на синтез 5-(п-метоксистирил)-6-азаурацила и на некоторые его дериваты. Путём взаимодействия п-метоксибензилиденпиррвиноградной кислоты и тиосемикарбазида был получен соответствующий тиосемикарбазон (Ia), который щелочной циклизацией был переведен в 2-тио-5-(п-метоксистирил)-6-азаурацил (IIa), из которого был метилированием получен 3-метилмеркапто-5-оксо-6-(п-метоксистирил)-2,5-дигидро-1, 2, 4-триазин (IIb). 5-(п-Метоксистирил)-6-азаурацил (III) был получен двумя способами: во-первых, окислением 2-тио-6-азаурацила IIa  $KMnO_4$  в щелочной среде, во-вторых, из п-метоксибензилиденпиррвиноградной кислоты через семикарбазон (Ib) путём щелочной циклизации.

## Zusammenfassung

### DIE SYNTHESE VON 5-(p-METHOXYSTYRYL)-6-AZAUACIL UND EINIGER SEINER DERIVATEN

JAN SLOUKA UND KAREL NALEPA

In dieser Arbeit wurde die Aufmerksamkeit der Synthese von 5-(p-Methoxystyryl)-6-azauracil und einiger seinen Derivate gewidmet. Durch die Reaktion von p-Methoxybenzylidenbrenztraubensäure mit Thiosemicarbazid wurde das zugehörige Thiosemicarbazon (Ia) hergestellt, welches durch alkalische Cyclisierung auf 2-Thio-5-(p-methoxystyryl)-6-azauracil (IIa) überführt, aus welchem durch Methylierung 3-Methylmercapto-5-oxo-6-(p-methoxystyryl)-2,5-dihydro-1,2,4-triazin (IIb) gewonnen wurde. 5-(p-Methoxystyryl)-6-azauracil (III) wurde in zwei Verfahren hergestellt: entweder durch Oxydation von 2-Thio-6-azauracil IIa mit  $KMnO_4$  in alkalischem Medium oder aus p-Methoxybenzylidenbrenztraubensäure über Semicarbazon (Ib) durch alkalische Cyclisierung.