

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

Jan Slouka; Ivana Slouková

Jednoduchá syntesa některých 2-thio-6-azauracilů

Acta Universitatis Palackianae Olomucensis. Facultas Rerum Naturalium. Mathematica-Physica-Chemica, Vol.
6 (1965), No. 1, 247--(251)

Persistent URL: <http://dml.cz/dmlcz/119826>

Terms of use:

© Palacký University Olomouc, Faculty of Science, 1965

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, kandidát věd.*

JEDNODUCHÁ SYNTHESA NĚKTERÝCH 2-THIO-6-AZAUACILŮ

JAN SLOUKA a IVANA SLOUKOVÁ

(Postoupeno dne 31. května 1961)

Věnováno památce na prof. RNDr. Mečislava Kuraše

Nejobvyklejší cesta vedoucí k 6-azauracilům je cyklisace semikarbazonů nebo thiosemikarbazonů α -ketokyselin.

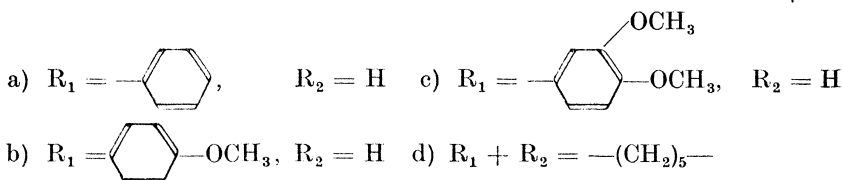
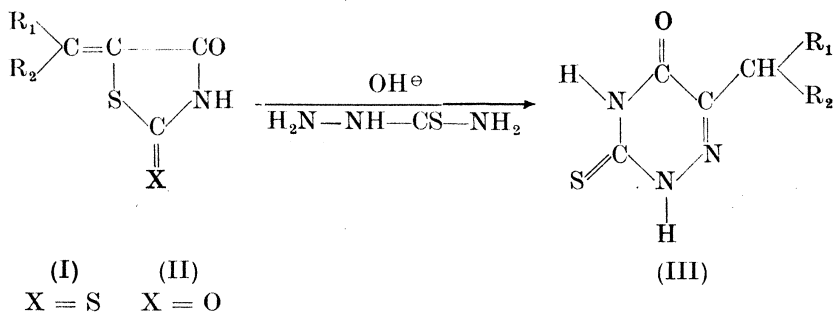
Cyklisace semikarbazonů α -ketokyselin se provádí buď zahříváním ve vodně-alkalickém prostředí [1]—[24], nebo varem s alkalickým alkoholátem v prostředí ethylen- nebo propylenglykolu [18], [19]. Výhodou druhého provedení je obecnější použitelnost, poněvadž neselhává u semikarbazonů alifatických α -ketokyselin s nerozvětveným řetězcem jako tomu je u prvé modifikace.

Ještě obecnější použitelnost má cyklisace thiosemikarbazonů α -ketokyselin, vedoucí hladce k příslušným 2-thio-6-azauracilům. Reakce se nejčastěji uskutečňuje zahříváním ve vodně-alkalickém prostředí [4]—[6], [11], [16], [20]—[63], [73], méně běžná je cyklisace v neutrálním nebo slabě kyselém prostředí [39], [40], [47], [64].

Nevýhodou je, že mnohé α -ketokyseliny, které jsou výchozím materiálem při těchto syntesách, nejsou vždy dobře dostupné. Z toho důvodu byla vypracována řada postupů, při kterých není nutno vycházet z čistých α -ketokyselin, ale ze snáze dostupných látek.

Tak Gut [27] použil k syntese 6-azauracilu surového vodného roztoku kyseliny glyoxylové, získaného elektroredukcí kyseliny šťavelové, Chang a Ulbricht [66] použili k témuž účelu trichloracetaldehyd. K syntesám 5-substituovaných 6-azauracilů bylo dále použito též některých α -ketoesterů [47], α -oximinoesterů [17], α -merkptoakrylových kyselin [11], α -dibromkyselin [65] a nitrilů kyselin α -(p-dimethylaminofenylimino)-karbonových [57], [58], [67]. V předešlém sdělení [61] jsme poukázali na výhodné použití některých nenasyčených azlaktonů k syntesám 2-thio-6-azauracilů.

V tomto sdělení jsme za stejným účelem obrátili pozornost k některým dalším, velmi lehce dostupným látkám: k 5-alkyliden-rhodaninům (I) a k 5-alkyliden-2,4-dioxo-thiazolidinům (II). Ukázalo se, že tyto látky jsou k přípravě 2-thio-6-azauracilů (III) velmi výhodným výchozím materiálem, poněvadž jejich přeměnu na sloučeniny III lze uskutečnit v jediném reakčním stupni, bez izolace α -thioketokyselin:



Nejlépe se osvědčil ten postup, při němž byly 5-alkylidenrhodaniny (I) nebo 5-alkyliden-2,4-dioxothiazolidiny (II) podrobeny nejdříve alkalickému štěpení a potom reakci s thiosemikarbazidem v alkalickém prostředí. Okyselením reakční směsi byly získány přímo 5-substituované-2-thio-6-azauracily (III). Látky IIIa—IIIc byly uvedeným postupem získány ve výtěžcích nad 75 %, 2-thio-5-cyklohexyl-6-azauracil (IIIId) pouze ve výtěžku kolem 50 %.

Dále jsme vypracovali též jednoduchou syntesu thiosemikarbazonu kyseliny glyoxylové, která vychází z kyseliny vinné. Oxydaci této kyseliny kyselinou jodistou podle Eisenbrauna a Purvese [68] a následující reakcí s thiosemikarbazidem byl získán přímo thiosemikarbazon kyseliny glyoxylové ve výtěžku vyšším než 80 %. Látku je možno použít přímo k cyklisaci na 2-thio-6-azauracil podle Guta [27].

Experimentální část

2-Thio-6-azauracily (III)

Směs 2 milimolů 5-alkyliden-rhodaninu (Ia—Ic) [69]—[71] nebo 5-alkyliden-2,4-dioxothiazolidinu (IIa, IIc, IIId) [72], 650—700 mg KOH a 10—15 ml vody byla vařena 60—120 minut pod zpětným chladičem. Pak bylo přidáno 182 mg (2,0 milimoly) thiosemikarbazidu a reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem dalších 60—120 minut. Po přidání malého množství aktivního uhlí byla reakční směs přefiltrována a okyselena konc. HCl do pH = 0. Vyloučená krystalická sraženina byla po ochlazení odsáta, promyta vodou, vysušena a zvážena. Po rekrystalisaci z vody nebo ze směsi ethanol—voda byl stanoven bod tání a směsný bod tání s těmiž látkami připravenými dříve jiným postupem. Bližší podrobnosti jsou uvedeny v tabulce.

2-Thio-6-azauracily (III)		Výtěžek	b. t.	Literatura
a	2-thio-5-benzyl-6-azauracil	75—78 %	194—195°	20
b	2-thio-5-(p-methoxybenzyl)-6-azauracil	79—83 %	176—177°	10
c	2-thio-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6-azauracil	80—82 %	207—208°	61
d	2-thio-5-cyklohexyl-6-azauracil	45—50 %	206—208°	61

Thiosemikarbazon kyseliny glyoxylové

K roztoku kyseliny vinné (6,5 g; 43,3 milimolů) v 30 ml vody byl po kapkách přidán za míchání a chlazení roztok kyseliny jodisté (10,0 g; 43,9 milimolů) v 10 ml vody. Reakční směs byla ponechána 24 hodiny při pokojové teplotě a pak byl přidán roztok 7,8 g $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ v 250 ml vody. Vyloučená sraženina byla asi po 30 min. odsáta a promyta několikrát malým množstvím vody. Spojené filtráty byly nasyceny plynným sirovodíkem, přefiltrovány a k filtrátu byl přidán roztok thiosemikarbazidu (7,3 g; 80,1 milimolů) v 250 ml vréle vody. Po ochlazení byla vyloučená krystalická sraženina odsáta. Výtěžek obnáší 9,9 g (84,0 %), B. t. 176—178° je shodný s údajem v literatuře [27] a rekrystalisací z vody se nemění.

LITERATURA

- [1] *Locquin, R.*: Bull. Soc. Chim. France 35, 964 (1906)
- [2] *Rossi, S.*: Gazz. chim. ital. 83, 133 (1953)
- [3] *Seibert, W.*: Chem. Ber. 80, 494 (1947)
- [4] *Popovici, M. L.*: Ann. chim. 18, 183 (1932)
- [5] *Popovici, M. L.*: Compt. rend. 191, 210 (1930)
- [6] *Cattelain, E.*: Bull. Soc. Chim. France 9, 907 (1942)
- [7] *Zakutskaya, M. A.*: J. Gen. Chem. 10, 1553 (1940); C. A. 35, 3230 (1941)
- [8] *Adickes, F.*: Chem. Ber. 58, 211 (1925)
- [9] *Fodor, G.*: Acta Lit. Sci. Regiae Univ. Hung., Sect. Chem., Mineral., Phys. 6, 1 (1937); C. A. 32, 2125 (1938)
- [10] *Girard, M.*: Compt. rend. 206, 1303 (1938)
- [11] *Girard, M.*: Ann. chim. 16, 326 (1941)
- [12] *Cattelain, E.*: Compt. rend. 207, 998 (1938)
- [13] *Bougault, J.*: J. pharm. chim. 11, 5 (1915)
- [14] *Bougault, J.*: Compt. rend. 159, 631 (1914)
- [15] *Bougault, J.*: Compt. rend. 159, 83 (1914)
- [16] *Bougault, J., Daniel, L.*: Compt. rend. 186, 1216 (1928)
- [17] *Godfrin, A.*: J. pharm. chim. 30, 321 (1939)
- [18] *Chang, P. K.*: J. Org. Chem. 23, 1951 (1958)
- [19] Ger. 1, 137, 739; C. A. 58, 9105 (1963)
- [20] *Bougault, J., Daniel, L.*: Compt. rend. 186, 151 (1928)
- [21] *Cattelain, E.*: Compt. rend. 212, 551 (1941)
- [22] *Falco, E. A., Pappas, E., Hitchings, G. H.*: J. Am. Chem. Soc. 73, 1938 (1956)
- [23] *Barlow, R. B., Welch, A. D.*: J. Am. Chem. Soc. 78, 1258 (1956)
- [24] *Cattelain, E.*: Compt. rend. 214, 429 (1942)

- [25] *Cattelain, E., Chabrier, P.*: Compt. rend. 224, 1571 (1947)
- [26] *Cattelain, E., Chabrier, P.*: Bull. Soc. Chim. France 1947, 1098
- [27] *Gut, J.*: Chem. listy 51, 1947 (1957)
- [28] *Geigy, J. R.*: Swiss 288, 888; C. A. 49, 2528 (1955)
- [29] *Geigy, J. R.*: Swiss 288, 889; C. A. 49, 2528 (1955)
- [30] *Geigy, J. R.*: Swiss 293, 016; C. A. 49, 2528 (1955)
- [31] *Geigy, J. R.*: Swiss 293, 017; C. A. 49, 2528 (1955)
- [32] *Geigy, J. R.*: Brit. 705, 609; C. A. 49, 5535 (1955)
- [33] Brit. 759, 014; C. A. 51, 9719 (1957)
- [34] *Hagenbach, R. E., Hodel, E., Gysin, H.*: Angew. Chem. 66, 359 (1954)
- [35] *Hagenbach, R. E., Hodel, E., Gysin, H.*: Experientia 10, 62 (1954)
- [36] *Hagenbach, R. E., Hodel, E., Gysin, H.*: Experientia 11, 314 (1955)
- [37] *Morávek, J.*: Chem. & Ind. 1957, 1387; Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 2571 (1959)
- [38] *Nakata, I., Ueda, T.*: Yakugaku Zasshi 80, 1068 (1960); C. A. 55, 562 (1961); Japan 16, 628, 61, C. A. 57, 3460 (1962)
- [39] *La Parola, G., Turi, C. J.*: Ann. chim. (Rome) 51, 283 (1961)
- [40] *La Parola, G., Jacobelli, C.*: Turi. Rend. Ist. Super. Sanita 23, 1058 (1960); C. A. 56, 3482 (1962)
- [41] *Rossi, P. F., Sorassi, S.*: Ann. Chim. (Rome) 51, 64 (1961)
- [42] *Libermann, D., Jacquier, R.*: Bull. Soc. Chim. France 1961, 383
- [43] *Rossi, P. F., Berolati, G.*: Gazz. chim. ital. 93, 265 (1963)
- [44] *Cattelain, E.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 249 (1944)
- [45] *Cattelain, E.*: Compt. rend. 210, 301 (1940)
- [46] *Gut, J. a spol.*: Coll. Czech. Chem. Commun. 26, 974 (1961)
- [47] *Zee-Cheng, K. Y., Cheng, C. C.*: J. Org. Chem. 27, 976 (1961)
- [48] *Cattelain, E.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 256 (1944)
- [49] *Cattelain, E.*: Bull. Soc. Chim. France 11, 273 (1944)
- [50] *Cattelain, E.*: Compt. rend. 210, 763 (1940)
- [51] *Bodforss, S.*: Ann. 634, 125 (1961)
- [52] *Tršler, M., Vrbáski, Z.*: J. Org. Chem. 25, 730 (1960)
- [53] *Cattelain, E.*: Bull. Soc. Chim. France 12, 39 (1945)
- [54] *Elvidge, J. A., Spring, F. S.*: J. Chem. Soc. 1949, 135
- [55] *Cattelain, E.*: Compt. rend. 213, 308 (1941)
- [56] *Hadáček, J., Slouka, J.*: Pharmazie 13, 402 (1958)
- [57] *Hadáček, J., Slouka, J.*: Pharmazie 14, 19 (1959)
- [58] *Hadáček, J., Slouka, J.*: Publ. Fac. Sci. Univ. Brno 403, 253 (1959)
- [59] *Slouka, J.*: Pharmazie 15, 317 (1960)
- [60] *Slouka, J.*: J. prakt. Chem. [4] 16, 220 (1962)
- [61] *Slouka, J., Nalepa, K.*: J. prakt. Chem. [4] 18, 188 (1962)
- [62] *Slouka, J., Nalepa, K.*: Acta Univ. Palackianae Olomucensis Fac. Rerum Naturalium 12, 145 (1963)
- [63] *Slouka, J., Nalepa, K.*: Pharmazie 19, 696 (1964)
- [64] *Tingle, J. B., Bates, S. J.*: J. Am. Chem. Soc. 32, 1499 (1910)
- [65] *Holland, A.*: J. Chem. Soc. 1962, 3260
- [66] *Chang, P. K., Ulbricht, T. L. V.*: J. Am. Chem. Soc. 80, 976 (1958)
- [67] *Kröhnke, F., Leister, H.*: Chem. Ber. 91, 1479 (1958)
- [68] *Eisenbraun, A. A., Purves, C. B.*: Canad. J. Chem. 38, 622 (1960)
- [69] *Gränacher, C. a spol.*: Helv. Chim. Acta 6, 458 (1923)
- [70] *Brown, F. C. a spol.*: J. Am. Chem. Soc. 73, 2357 (1951)
- [71] *Julian, P. L., Sturgis, B. M.*: J. Am. Chem. Soc. 57, 1126 (1935)
- [72] *Libermann, D., Hímbert, J., Hengl, L.*: Bull. Soc. Chim. France 15, 1120 (1948)
- [73] *Gut, J., Prystaš, M.*: Coll. Czech. Chem. Commun. 24, 2986 (1959)

РЕЗЮМЕ

ПРОСТОЙ СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ 2-ТИО-6-АЗАУРАЦИЛОВ

ЯН СЛОУКА и ИВАНА СЛОУКОВА

В настоящей работе описывается простой метод приготовления 2-тио-6-азаурацилов (III) из 5-алкилиденроданинов (I) и из 5-алкилиден-2,4-диоксотиазолидинов (II). Метод состоит в реакции тиосемикарбазида с реакционной смесью после алкалического расщепления веществ I или II. После добавления кислоты прямым путем возникают вещества III в достаточном количестве.

В работе разработан метод простого синтеза тиосемикарбазона глиоксальной кислоты, исходным материалом для которой служит винная кислота.

SUMMARY

SIMPLE SYNTHESIS OF SOME 2-THIO-6-AZAURACILES

JAN SLOUKA and IVANA SLOUKOVÁ

The present report describes a simple method for the preparation of 2-thio-6-azauraciles (III) from 5-alkylidenrhodanines (I) and from 5-alkyliden-2,4-dioxothiazolidines (II). The method is based on the reaction of thiosemicarbazide with reaction mixture after alkaline scission of substances I or II. Acidification is followed by direct formation of substance III in satisfying yield.

In addition the paper offers a simple synthesis of glyoxylic acid thiosemicarbazone starting from tartaric acid.