

Davide Pitrè, Sergio Boveri und Ernst Bernhard Grabitz

## Notiz über 5-Methyl- und 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)

Aus der Forschungsabteilung der Bracco Industria Chimica, Milano

(Eingegangen am 13. Mai 1965)

5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 200° (Zers.) wurde von *Stoehr*<sup>1)</sup> durch Oxydation des 2.5-Dimethyl-pyrazins erhalten, jedoch nicht durch ein Derivat charakterisiert. Wir gelangten bei Nacharbeit zu 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 166 bis 167°. Da die Ausbeute bei dieser Herstellung sehr gering ist und gleichzeitig in annähernd gleicher Menge Pyrazin-dicarbonensäure-(2.5) entsteht, haben wir 5-Methyl-2-hydroxymethyl-pyrazin<sup>2)</sup> mit Kaliumpermanganat oxydiert und so in hoher Ausbeute 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) vom gleichen Schmp. erhalten. Aus dieser Säure, deren Einheitlichkeit wir dünnschichtchromatographisch nachweisen konnten, stellten wir über das Säureamid 2-Amino-5-methyl-pyrazin her, die beide den Literaturangaben<sup>3,4)</sup> entsprachen.

Der von *Stoehr*<sup>1)</sup> angegebene Schmp. von 200°, den wir in keinem Fall bestätigen konnten, veranlaßte *Leonard* und *Spoerri*<sup>5)</sup>, die durch Decarboxylierung der 6-Methyl-pyrazin-dicarbonensäure-(2.3) erhaltene Monocarbonensäure vom Schmp. 138–140° als 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) anzusehen. Später stellten *Kuschner* et al.<sup>6)</sup> hieraus ein Säureamid vom Schmp. 204–205° her, das sie folglich für das 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid hielten. Wir haben die Vorschrift von *Leonard* und *Spoerri*<sup>5)</sup> überprüft und erhielten die erwähnte Säure vom Schmp. 138–142°, deren Äquiv.-Gew. und Elementaranalyse sehr gut übereinstimmten. Dünnschichtchromatographisch ist dieses Produkt jedoch nicht einheitlich, sondern besteht aus 5-Methyl- neben wenig 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2). Aus dieser Mischung erhielten wir ein Säureamid, das mit 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid und nicht, wie beschrieben<sup>6)</sup>, mit 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid identisch ist. Die geringe Menge des 6-Methyl-Derivates bleibt wegen seiner leichteren Wasserlöslichkeit in der Mutterlauge. Die somit bisher nicht beschriebene 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 201.5–202° (Zers.) haben wir durch Oxydation von 2.6-Dimethyl-pyrazin mit Kaliumpermanganat hergestellt und in das Säureamid vom Schmp. 163.5–164° übergeführt. Zur Bestätigung der Struktur stellten wir hieraus 2-Amino-6-methyl-pyrazin und sein Acetylderivat her, die mit den auf anderem Wege hergestellten Verbindungen<sup>4,7)</sup> identisch waren.

Ein frisch hergestelltes Reagenz aus gleichen Teilen einer 4-proz. Lösung von Natrium-nitrosopentacyanoferrat(III) und 4*n* NaOH reagiert nicht mit der in Wasser leicht löslichen 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2), während die in Wasser weniger lösliche 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) eine intensive weinrote Färbung ergibt.

1) *C. Stoehr*, J. prakt. Chem. **47**, 480 (1893); **51**, 464 (1895).

2) *B. Klein*, *J. Berkowitz* und *N. E. Hetman*, J. org. Chemistry **26**, 129 (1961).

3) *J. Wejlard*, *M. Tischler* und *A. E. Erickson*, J. Amer. chem. Soc. **67**, 802 (1945).

4) *G. Karmas* und *P. E. Spoerri*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1580 (1952).

5) *F. Leonard* und *P. E. Spoerri*, J. Amer. chem. Soc. **68**, 526 (1946).

6) *S. Kuschner*, *H. Dalalian*, *J. L. Sanjurjo*, *F. L. Bach*, *S. R. Safir*, *V. K. Smith jr.* und *J. H. Williams*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3617 (1952).

7) *D. M. Sharefkin*, J. org. Chemistry **24**, 345 (1959).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmp. sind mit dem Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt.

### 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)

a) Nach Stoehr<sup>1)</sup>: Eine Lösung von 43.3 g (400 mMol) 2,5-Dimethyl-pyrazin in 1000 ccm Wasser wird bei 60° unter Rühren innerhalb von einer Stde. portionsweise mit 126 g (800 mMol)  $KMnO_4$  versetzt und bis zur vollständigen Entfärbung der Lösung gerührt. Man filtriert das Mangandioxid ab, wäscht mit heißem Wasser und dampft Filtrat und Waschwasser i. Vak. auf 100 ccm ein. Unter Eiskühlung wird mit konz. Salpetersäure bis pH 2.5 angesäuert. Nach einer Stde. werden 2.1 g feinkristalline Pyrazin-dicarbonensäure-(2,5) abgesaugt. Das Filtrat wird mit Wasser auf 750 ccm verdünnt, mit  $AgNO_3$ -Lösung in geringem Überschuß versetzt, der gut ausgewaschene Niederschlag des Silbersalzes in 500 ccm Wasser aufgeschlämmt und durch Einleiten von  $H_2S$  bei 40–50° zersetzt. Nach Abfiltrieren von  $Ag_2S$  wird das Filtrat i. Vak. abgedampft und der Rückstand bei 140°/2 Torr sublimiert: 4.8 g. Das Sublimat gibt aus 19 ccm heißem Wasser 3.2 g (5.8%) vom Schmp. 166–167° (Lit.<sup>1)</sup>: 200°. Weitere Umkristallisation läßt den Schmp. unverändert. Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G nach Stahl mit n-Butanol/1 n  $NH_3$  (1:1) (Reagenz 1 g  $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$  in 50 ccm 1 n Essigsäure):  $R_F$  0.11, weinrot.

$C_6H_6N_2O_2$  (138.1) Ber. C 52.18 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.10 H 4.49 N 20.25

b) Eine Lösung von 7.45 g (60.0 mMol) 5-Methyl-2-hydroxymethyl-pyrazin<sup>2)</sup> in 100 ccm Wasser wird innerhalb von 50 Min. unter Rühren bei 20–24° mit einer Lösung von 12.6 g (80.0 mMol)  $KMnO_4$  in 200 ccm Wasser versetzt. Man hält anschließend 30 Min. bei Raumtemperatur, filtriert das ausgeschiedene Mangandioxid ab und wäscht mehrmals mit heißem Wasser nach. Das schwach rosa gefärbte Filtrat wird durch Zusatz von wenigen Tropfen KOH und Formalin entfärbt. Man dampft i. Vak. ab, löst den Rückstand in 30 ccm heißem Wasser und säuert mit konz. Salzsäure bis pH 2 an. Nach Stehenlassen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. über  $P_2O_5$  getrocknet: 6.30 g (76%), Schmp. 163–165°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser Schmp. 165–165.5°. Misch-Schmp. mit der nach a) erhaltenen Säure ohne Depression.

Gef. C 52.01 H 4.59 N 19.92

5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid: Eine Lösung von 2.5 g (18 mMol) 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) und 3.35 g (18.0 mMol) Tributylamin in 30 ccm wasserfreiem Dioxan wird unter teilweiser Erstarrung auf 5–6° abgekühlt und unter Rühren mit 1.96 g (18.0 mMol) Chlorameisensäure-äthylester tropfenweise versetzt. Man läßt die Temperatur bis zur vollständigen Auflösung langsam ansteigen (9–10°). Nach Abkühlen auf 5° und Versetzen mit 50 ccm einer gesätt. Lösung von  $NH_3$  in Dioxan rührt man 3 Stdn. bei Raumtemperatur, dampft i. Vak. ab und wäscht den Rückstand mit 5 ccm gesätt.  $NaHCO_3$ -Lösung und 8 ccm Wasser: 2.0 g, aus 60 ccm heißem Wasser 1.5 g (63%), Schmp. 211.5° (Zers.) (Lit.<sup>3)</sup>: 210–211°).

$C_6H_7N_3O$  (137.2) Ber. C 52.54 H 5.15 N 30.64 Gef. C 52.37 H 5.26 N 30.59

2-Amino-5-methyl-pyrazin: Eine auf 0° gekühlte Lösung von 4.5 g (80 mMol) KOH in 40 ccm Wasser wird unter Rühren tropfenweise mit 3.2 g (20 mMol) Brom und anschließend mit 2.8 g (20 mMol) 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid versetzt. Man rührt 30 Min. bei 0°, 30 Min. bei Raumtemperatur und 45 Min. auf dem Dampfbad. Die abgekühlte Lösung wird mit 100 ccm und mit 3mal 40 ccm Essigester ausgeschüttelt, das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand zur weiteren Reinigung in Wasser gelöst, angesäuert und vom nicht umgesetzten Carbonsäureamid durch Ausschütteln mit Essigester befreit. Die alkalisch

gemachte Lösung schüttelt man mit Essigester aus und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird bei 110°/2 Torr sublimiert: 1.1 g (50%), Schmp. 114°. Aus 10 ccm Benzol 0.7 g, Schmp. 116° (Lit.: 116—118°<sup>3</sup>), 117.5—118°<sup>4</sup>).

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (109.1) Ber. C 55.03 H 6.47 N 38.51 Gef. C 55.12 H 6.48 N 38.47

*2-Acetamino-5-methyl-pyrazin*: Eine Lösung von 1.1 g (10 mMol) *2-Amino-5-methyl-pyrazin* in 12 ccm Eisessig und 12 ccm *Acetanhydrid* werden unter Zusatz einer Spur 70-proz. Perchlorsäure 3 Stdn. auf 100° erwärmt. Die Lösung wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 15 ccm Wasser aufgeschlämmt und filtriert. Aus 100 ccm Wasser 1.1 g (73%), Schmp. 211—212°. 0.60 g geben aus 70 ccm heißem Wasser 0.40 g, Schmp. 212—212.5° (Sublimationsbeginn bei 195°).

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (151.2) Ber. C 55.62 H 6.00 N 27.80 Gef. C 55.80 H 6.21 N 27.62

*Decarboxylierung von 6-Methyl-pyrazin-dicarbonsäure-(2.3) nach Leonard und Spoerri*<sup>5</sup>): 1.0 g (5.5 mMol) *6-Methyl-pyrazin-dicarbonsäure-(2.3)* wird bei 175—185°/2 Torr und anschließend bei 140°/2 Torr sublimiert: 0.40 g (53%), Schmp. 138—142° (im Schmelzpunktsröhrchen bestimmt), Äquiv.-Gew. ber. 138.1, gef. 138.8 (acidimetrisch). Die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G nach Stahl ergab 2 Farbflücke: *R<sub>F</sub>* 0.16, backsteinrot; *R<sub>F</sub>* 0.11, weinrot. Laufmittel *n*-Butanol/1 *n* NH<sub>3</sub> (1:1), Reagenz 1 g FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O in 50 ccm 1 *n* Essigsäure.

Aus 1.5 g dieses Gemisches wurden über das gemischte Anhydrid 1.4 g rohes *Säureamid* vom Schmp. 165—190° erhalten. Aus 30 ccm Wasser 0.55 g vom Schmp. 210—211° (korr.) (Lit.<sup>6</sup>): 204—205°. Misch-Schmp. mit *5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid* ohne Depression.

*6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)*: Eine Lösung von 10.8 g (100 mMol) *2.6-Dimethyl-pyrazin* in 100 ccm Wasser wird unter Rühren bei 70—75° innerhalb von 2 Stdn. mit einer Lösung von 31.6 g (200 mMol) *KMnO<sub>4</sub>* in 500 ccm Wasser versetzt. Anschließend wird bis zur völligen Entfärbung bei derselben Temperatur gehalten, dann das Mangandioxid abfiltriert und mehrmals mit heißem Wasser gewaschen. Filtrat und Waschwasser werden i. Vak. auf 45 ccm eingengt und mit 65-proz. Salpetersäure bis pH 1.5 angesäuert. Man erwärmt auf 50° und läßt abkühlen. Nach 3 Stdn. wird das Kristallisat abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet: 2.5 g (18%) vom Schmp. 201—202° (Zers.). Aus 30 ccm heißem Wasser 2.0 g vom Schmp. 201.5—202° (Zers.). UV-Spektrum (in Wasser): λ<sub>max</sub> 278 mμ (ε = 8317). Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel G nach Stahl mit Laufmittel *n*-Butanol/1 *n* NH<sub>3</sub> (1:1), Reagenz 1 g FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O in 50 ccm 1 *n* Essigsäure: *R<sub>F</sub>* 0.16, backsteinrot.

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (138.1) Ber. C 52.18 H 4.38 N 20.28 Gef. C 52.12 H 4.45 N 20.28

*6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid*: 3.5 g (25 mMol) *6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)*, 4.6 g (25 mMol) *Tributylamin* und 2.75 g (25 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* werden, wie oben beschrieben, in 30 ccm wasserfreiem Dioxan umgesetzt. 2.1 g aus 20 ccm Wasser umkristallisiert: 1.5 g (43%) vom Schmp. 163—164°. Die zur Analyse zweimal aus Wasser umkristallisierte Verbindung schmolz bei 163.5—164°.

C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (137.2) Ber. C 52.54 H 5.15 N 30.64 Gef. C 52.32 H 5.34 N 30.38

*2-Amino-6-methyl-pyrazin*: 4.4 g (78 mMol) *KOH*, 3.15 g (19.7 mMol) *Brom* und 2.7 g (19.7 mMol) *6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid* werden, wie oben beschrieben, umgesetzt: 1.3 g (60%), Schmp. 121—122°. Umkristallisation aus Benzol ließ den Schmp. unverändert (Lit.: 124—125°<sup>3,7</sup>), 127—128°<sup>4</sup>).

C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (109.1) Ber. C 55.03 H 6.47 N 38.51 Gef. C 55.13 H 6.54 N 38.48

*2-Acetamino-6-methyl-pyrazin*: Wie oben werden 0.5 g (4.6 mMol) *2-Amino-6-methyl-pyrazin*, 6 ccm Eisessig und 6 ccm *Acetanhydrid* unter Zusatz einer Spur 70-proz. Perchlorsäure umgesetzt. Man kristallisiert aus 15 ccm Wasser um: 0.3 g (42%), Schmp. 170°. Weitere Umkristallisation läßt den Schmp. unverändert (Lit.<sup>7)</sup>: 168—169°).

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O (151.2) Ber. C 55.62 H 6.00 N 27.80 Gef. C 55.44 H 6.10 N 27.71

[230/65]