

Fritz Reisser\*) und Wolfgang Pfeleiderer

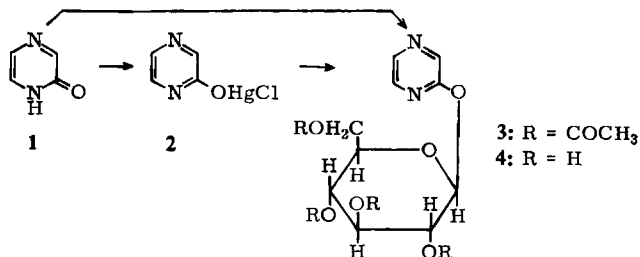
## Über die Glucosidierung von 2-Hydroxy-pyrazin

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Stuttgart

(Eingegangen am 17. Juli 1965)

Bei der Direktglucosidierung von 2-Oxo-dihydropyrazin (**1**) sowohl nach der Silbersalz- als auch nach der Quecksilbersalz-Methode wird ausschließlich 2-[2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-pyrazin (**3**) gebildet. Das Ausbleiben der erwarteten *O*- $\rightarrow$ -*N*-Umglykosidierung wird auf die mangelnde Komplexbildungstendenz von **3** mit  $\text{HgBr}_2$  zurückgeführt.

Unsere bisherigen Untersuchungen über die Direktglykosidierungen von 7-Oxo-dihydropteridinen<sup>1-5</sup>) und 2-Oxo-dihydrochinoxalinen<sup>6</sup>) haben gezeigt, daß unter den angewandten Reaktionsbedingungen keine *N*- sondern lediglich *O*-Glykoside erhalten werden. Die dominierenden Faktoren für die selektive *O*-Glykosidierung dürften dabei in erster Linie in einer sterischen Reaktionshinderung<sup>6</sup>), bedingt durch das *peri*-ständige freie Elektronenpaar bzw. H-Atom des der Amidfunktion benachbarten anellierten Pyrimidin- bzw. Benzolringes, zu suchen sein. Inwieweit auch elektronische Einflüsse beteiligt sind, sollte aus der Reaktionsweise des 2-Oxo-dihydropyrazins (**1**) als der einfachsten Modellsubstanz der 7-Oxo-dihydropteridin-Derivate zu ersehen sein.



Nach der Fischer-Helferich-Methode<sup>7</sup>) erhielten wir aus **1** in siedendem Xylol, wie jüngst unabhängig von uns auch Wagner und Frenzel<sup>8</sup>) gefunden haben, nur ein Reaktionsprodukt, das als 2-[2.3.4.6-Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy]-pyrazin (**3**) identifiziert werden konnte.

\*) Teil der Dissertat. F. Reisser, Techn. Hochschule Stuttgart 1962.

1) W. Pfeleiderer und R. Lohrmann, Chem. Ber. **95**, 738 (1962).

2) W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **95**, 1621 (1962).

3) W. Pfeleiderer und D. Söll, J. heterocyclic Chem. **1**, 23 (1964).

4) W. Pfeleiderer, R. Lohrmann, F. Reisser und D. Söll in „Pteridine Chemistry“, S. 87, Pergamon Press Ltd., Oxford 1964.

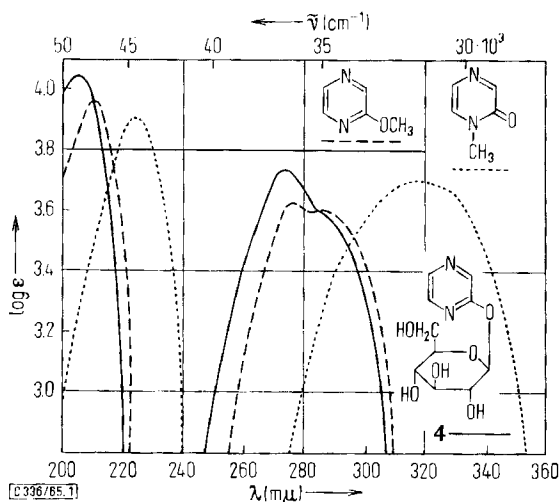
5) W. Pfeleiderer und F. Reisser, Chem. Ber. **99**, 536 (1966), vorstehend.

6) F. Reisser und W. Pfeleiderer, Chem. Ber. **99**, 547 (1966), nachstehend.

7) E. Fischer und B. Helferich, Ber. dtsch. chem. Ges. **47**, 210 (1914).

8) G. Wagner und H. Frenzel, Z. Chem. **5**, 24 (1965).

Die leichte alkalische Hydrolysierbarkeit der glykosidischen Bindung, die für die Entacetylierung von **3** zum 2-[ $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy]-pyrazin (**4**) das Arbeiten mit methanol. Ammoniak bei 0° erforderlich machte, war ebenso beweisend für die O-Glucosid-Struktur wie der Vergleich der UV-Absorptionsspektren von **4** mit 2-Methoxy-pyrazin und 2-Oxo-1-methyl-dihydropyrazin (Abbild.).



UV-Absorptionsspektren von 2-[ $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy]-pyrazin (**4**) ———, 2-Methoxy-pyrazin - - - und 2-Oxo-1-methyl-dihydropyrazin - - - - - in Methanol

Die Darstellung des isomeren *N*-Glucosides erhofften wir uns durch die Übertragung der Quecksilbersalz-Methode<sup>9)</sup> auf das 2-Oxo-dihydropyrazin (**1**). Bei der Umsetzung von **1** mit Quecksilber(II)-chlorid und 1 Äquiv. NaOH resultierte zunächst die reine Chlormercurioxy-Verbindung **2**, die mit  $\alpha$ -Acetobromglucose in siedendem Xylol zur Reaktion gebracht wurde. Nach 45 Min. wurde ein farbloses Produkt isoliert, das sich wohl aus absol. Methanol umkristallisieren ließ und einen scharfen Schmelzpunkt von 133–135° zeigte, aber auf Grund des Papierchromatogrammes neben **3** noch anorganische Quecksilbersalze enthalten mußte. Da durch mehrmaliges Umkristallisieren keine Trennung der Komponenten möglich war, wurde das gebildete **3** durch präparative Papierchromatographie auf Kartonpapier abgetrennt und isoliert. Es war mit dem nach der Silbersalzmethode dargestellten Produkt in allen physikalischen Daten identisch. Auch bei 6stündiger Reaktionsdauer änderte sich das Bild nicht: es konnte wiederum nur **3** isoliert werden. Chromatographische Untersuchungen der Reaktionslösung deuten auf ein zweites Produkt in sehr geringer Konzentration hin, das auf Grund seines  $R_F$ -Wertes von 0.57 in *n*-Propanol/1-proz. NH<sub>3</sub> (2:1) und seiner schwach blauen Fluoreszenz unter UV-Licht das gesuchte *N*-Glucosid sein könnte.

<sup>9)</sup> Zusammenfassungen: J. J. Fox und I. Wempen, *Advances Carbohydrate Chem.* **14**, 283 (1959); J. A. Montgomery und H. J. Thomas, ebenda, **17**, 301 (1962); T. L. V. Ulbricht, *Angew. Chem.* **74**, 767 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 476 (1962).

Somit ist in der 2-Oxo-dihydropyrazin-Reihe auch trotz Fehlens der sterischen Faktoren<sup>6)</sup> keine *N*-Glykosidierung zu erreichen. Dieser interessante Befund muß unserer Ansicht nach mit Hilfe der besonderen elektronischen Struktur von **3** erklärt werden. Legt man nämlich den sehr plausiblen, von *Ulbricht*<sup>10)</sup> vorgeschlagenen Umlagerungsmechanismus den Betrachtungen zugrunde, so erfordert die *O*→*N*-Umglykosidierung zunächst die Ausbildung eines Quecksilberkomplexes unter Beteiligung des zur *O*-Glykosidbindung benachbarten Ringstickstoffatoms. Da das 2-Methoxy-pyrazin ( $pK_a = 0.75$ ) und entsprechend auch **3** aber außerordentlich schwache Basen sind, dürfte es mit der Lewis-Säure  $HgBr_2$ , die die Umlagerung katalysiert, erst gar nicht zu der erforderlichen Komplexbildung kommen. Im Gegensatz hierzu dürften die basischen Eigenschaften der *O*-Glucoside des 2-Hydroxypyridins<sup>11)</sup> und 3-Hydroxy-pyridazins<sup>12)</sup>, wie man aus den Modellsubstanzen 2-Methoxy-pyridin bzw. 3-Methoxy-pyridazin mit  $pK_a$ -Werten von 4.88 bzw. 2.52 ersehen kann, groß genug sein, den Reaktionsverlauf günstig zu beeinflussen.

Zur weiteren Charakterisierung der Pyrazin-*O*-glucoside **3** und **4** haben wir neben den UV-Absorptionsspektren noch die optischen Drehwerte bestimmt und papierchromatographische Untersuchungen durchgeführt (Tab.).

Für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit danken wir Herrn Prof. Dr. *H. Bredereck*, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und der *Research Corporation*, New York.

## Beschreibung der Versuche

### *2-[2.3.4.6-Tetraacetyl-β-D-glucopyranosyloxy]-pyrazin (3)*

a) 0.96 g *2-Oxo-dihydropyrazin (1)*<sup>13)</sup> werden in 400 ccm Xylol in der Hitze gelöst und mit 2.5 g *Silbercarbonat* versetzt. Man destilliert anschließend langsam so lange Xylol ab, bis das Destillat klar wird, trägt 5.0 g *α-Acetobromglucose* ein und kocht unter starkem Rühren 1 Stde. unter Rückfluß. Es wird heiß abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Sirup wird in 20 ccm absol. Methanol aufgenommen, mit wenig Aktivkohle in der Wärme behandelt und nach Filtrieren im Eisschrank aufbewahrt. Der abgeschiedene Niederschlag (1.12 g) wird gesammelt und getrocknet. Aus dem Filtrat lassen sich durch Einengen weitere 0.3 g isolieren. Aus 6 ccm absol. Methanol kommen 0.98 g farblose Nadelchen vom Schmp. 161–163°.

$C_{18}H_{22}N_2O_{10}$  (426.4) Ber. C 50.71 H 5.20 N 6.58 Gef. C 50.70 H 5.36 N 6.67

b) 2.4 g *2-Chlormercurioxy-pyrazin (2)* werden in 170 ccm Xylol suspendiert und dann unter Rühren so lange Xylol abdestilliert, bis das Destillat klar geworden ist. Man setzt 2.0 g *α-Acetobromglucose* zu und kocht 45 Min. unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, saugt vom Ungelösten ab und engt das Filtrat zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit zwei Spatelspitzen *Silbercarbonat* in wenig Methanol kurz aufgeköcht und heiß filtriert. Beim Abkühlen erhält man 0.58 g farblose Kristalle vom Schmp. 133–135°. Das Produkt enthält noch  $HgBrCl$ , das sich durch fraktionierte Kristallisation nicht abtrennen läßt. 60 mg des Roh-

<sup>10)</sup> *T. L. V. Ulbricht*, Proc. chem. Soc. [London] **1962**, 298.

<sup>11)</sup> *G. Wagner* und *H. Pischel*, Naturwissenschaften **48**, 454 (1961); Arch. Pharmaz. **295**, 373 (1962).

<sup>12)</sup> *G. Wagner* und *D. Heller*, Naturwissenschaften **50**, 497 (1963).

<sup>13)</sup> *G. Karmas* und *P. E. Spoerri*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1580 (1952); *R. G. Jones*, ebenda **71**, 78 (1949).

## Physikalische Daten von Pyrazin-O-glucosiden und Vergleichsverbindungen

UV-Absorptionsspektren		Lösungs- mittel		spezif. Drehung <sup>*)</sup> [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	molare Drehung [M] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	n-Butanol/ 5 n Essig- säure (2 : 1)	R <sub>F</sub> -Werte <sup>**</sup> n-Propanol/ 1-proz. NH <sub>3</sub> (2 : 1)	4-proz. Natrium- citrat
λ <sub>max</sub> (mμ)	log ε <sub>max</sub>							
2-[2,3,4,6-Tetraacetyl-β-D- glucopyranosyloxy]- pyrazin (3)	205 274 (290) 200 272 (285)	4.04 3.75 (3.48) 4.13 3.73 (3.64)	Methanol pH 7.0	-2.9° ± 0.3 (c = 0.980, in CHCl <sub>3</sub> )	-12°	0.93	0.92	
2-[β-D-Glucopyranosyloxy]- pyrazin (4)	206 274 (290) 204 273 285	4.04 3.75 (3.56) 4.02 3.72 3.67	Methanol pH 7.0	-49.3° ± 0.3 (c = 0.943, in H <sub>2</sub> O)	-124°	0.28	0.52	0.91
2-Methoxy-pyrazin	211 276 288	3.96 3.62 3.59	Methanol					
1-Methyl-2-oxo-dihydro- pyrazin	224	318 391	3.70					

( ) Schulter.

\*) Die Drehwerte wurden am UV-Spektrophotometer Beckman DU mit dem Zusatzgerät Polarimetric Unit, Modell D der Firma Standart Polarimeter Co. gemessen.

\*\*\*) Die Papierchromatogramme wurden nach der absteigenden Methode auf Schleicher & Schüll Papier 2043 b Gl. durchgeführt. Beim Bestrahlen mit UV-Licht der Wellenlänge λ = 254 mμ werden die Substanzen in Form von Absorptionsflecken sichtbar.

produktes werden dann in 2 ccm Methanol auf 4 Bogen Chromatographiepapier Whatman Nr. 3 (15 cm breit) als Bänder aufgetragen. Man chromatographiert mit n-Propanol/1-proz.  $\text{NH}_3$  (2:1) nach der absteigenden Methode, trocknet die Papiere und schneidet dann die Glucosidbänder aus. Sie werden mit Methanol eluiert, das Eluat eingengt und **3** in einer Ausb. von 22 mg isoliert. Schmp. 157–159°. Der Misch-Schmp. von 160–162° mit dem nach a) dargestellten Produkt war ohne Depression.

2-[ $\beta$ -D-Glucopyranosyloxy]-pyrazin (**4**): 0.5 g **3** werden in 5 ccm absol. Methanol in der Wärme gelöst. Zur abgekühlten Lösung gibt man bei Raumtemperatur 10 ccm bei 0° gesätt. methanolisches *Ammoniak* und läßt über Nacht im Eisschrank stehen. Die abgeschiedenen derben, farblosen Kristalle saugt man ab und kristallisiert aus Methanol um. Ausb. 0.25 g vom Schmp. 190–194°, ab 170° Braunfärbung.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$  (258.2) Ber. C 46.51 H 5.47 N 10.85 Gef. C 46.41 H 5.51 N 10.57

2-Chlormercurioxy-pyrazin (**2**): 0.964 g **1** in 40 ccm warmem Wasser werden mit 1 Äquiv. NaOH (50 ccm 0.2*n* NaOH) versetzt. Unter Rühren tropft man 2.71 g *Quecksilber(II)-chlorid* in 45 ccm heißem Äthanol langsam zu. Nach wenigen Min. kristallisiert eine gelbe Verbindung aus, die nach Abkühlen scharf abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen wird. Getrocknet wird bei 100° im Trockenschrank. Ausb. 2.44 g vom Schmp. ab 220° (Zers.).

$\text{C}_4\text{H}_3\text{ClHgN}_2\text{O}$  (331.2) Ber. Cl 10.70 N 8.46 Gef. Cl 11.10 N 8.14

[336/65]