

Ernst Felder, Davide Pitrè, Sergio Boveri und Ernst Bernhard Grabitz

## Alkyl- und aryl-substituierte Pyrazincarbonsäuren

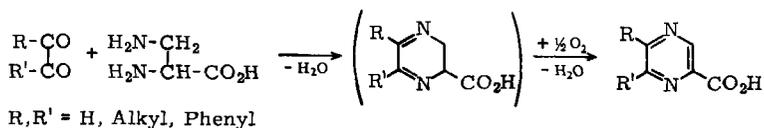
Aus der Forschungsabteilung der Bracco Industria Chimica, Mailand

(Eingegangen am 9. September 1966)

Eine einfache und direkte Synthese von alkyl- und aryl-substituierten Pyrazincarbonsäuren wird beschrieben.

Die Umsetzung von Glyoxal mit 2.3-Diamino-propionsäure führt zur Dihydropyrazincarbonsäure, die ohne Isolierung durch Luftoxydation in die Pyrazincarbonsäure übergeht<sup>1)</sup>.

Eine Verallgemeinerung dieser Reaktion, die Umsetzung von 1.2-Dicarbonylverbindungen mit 2.3-Diamino-propionsäure in methanolischer NaOH und Luftoxydation der intermediär auftretenden Dihydroverbindung gemäß



ermöglichte uns den direkten Zugang zu substituierten Pyrazin-carbonsäuren-(2). Während bei Umsetzungen mit symmetrisch substituierten 1.2-Dicarbonylverbindungen sich die Frage nach der Konstitution erübrigt, muß bei Verwendung von 1.2-Dicarbonylverbindungen mit verschiedenen Resten R und R', z. B. substituierten Glyoxalen, mit 5- bzw. 6-substituierten Pyrazin-carbonsäuren-(2) gerechnet werden.

In der Tat erhielten wir unter den oben erwähnten Versuchsbedingungen aus Methyl-, Äthyl- und Phenyl-glyoxal Isomerengemische. Die strukturelle Sicherung der 5-Methyl- und 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) bereitete keine Schwierigkeiten, da ihre Eigenschaften von uns bereits unter Korrektur bestehender Literaturangaben beschrieben wurden<sup>2)</sup>.

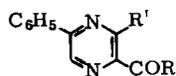
Die Struktur der beiden isomeren 5-Äthyl- und 6-Äthyl-pyrazin-carbonsäuren-(2) wurde durch oxydativen Abbau zu den bekannten Pyrazin-dicarbonsäuren-(2.5) bzw. -(2.6) geklärt, deren R<sub>F</sub>-Werte mit denen der authentischen Säuren übereinstimmten.

Die Konstitution der aus dem Isomerengemisch isolierten 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2) (3) wurde durch Synthese festgelegt. Wir haben hierzu den Methylester 1<sup>3)</sup> durch Reduktion zu 2 und Verseifung in 3 übergeführt.

<sup>1)</sup> Eprova AG, Brit. Pat. 1016468, C. A. 64, 9745 (1966).

<sup>2)</sup> D. Pitrè, S. Boveri und E. Grabitz, Chem. Ber. 99, 364 (1966).

<sup>3)</sup> G. P. Dick, H. C. S. Wood und W. R. Logan, J. chem. Soc. [London] 1956, 2131.

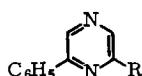


1: R = OCH<sub>3</sub>, R' = Cl

2: R = OCH<sub>3</sub>, R' = H

3: R = OH, R' = H

Das andere Isomere, die 6-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2) (4), haben wir durch Curtius-Abbau über 5—8 in das 2-Amino-6-phenyl-pyrazin (9) übergeführt und mit einem authent. Präparat<sup>4)</sup> verglichen.



4: R = CO<sub>2</sub>H

5: R = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

6: R = CONH-NH<sub>2</sub>

7: R = CON<sub>3</sub>

8: R = NHCO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

9: R = NH<sub>2</sub>

Die 5- und 6-Äthyl- bzw. -Phenyl-pyrazin-carbonsäuren-(2) zeigen analoges Verhalten gegenüber einem frisch hergestellten Reagenz aus gleichen Teilen einer 4-proz. Lösung von Natriumnitrosopentacyanoferrat(III) und 4*n* NaOH wie die von uns beschriebene 5- bzw. 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)<sup>2)</sup>: die in 5-Stellung substituierten Pyrazin-carbonsäuren-(2) reagieren nicht, während die in 6-Stellung substituierten eine intensive weinrote Färbung hervorrufen.

## Beschreibung der Versuche

Für die Dünnschichtchromatographie verwendeten wir Kieselgel GF 254.

**5.6-Dimethyl-pyrazin-carbonsäure-(2):** Eine Lösung von 32.0 g (800 mMol) NaOH und 28.0 g (200 mMol) 2.3-Diamino-propionsäure-hydrochlorid in 1800 ccm Methanol wird unter Rühren bei 20° mit 17.6 ccm (200 mMol) Diacetyl versetzt. Nach 3stdg. Durchsaugen von trockner Luft läßt man die gelbliche Lösung 20 Stdn. stehen, dampft dann i. Vak. ab, nimmt mit Wasser auf und dampft nochmals ab. Der Rückstand wird in 200 ccm Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure unter Kühlung bis pH 2 angesäuert. Nach Animpfen und Stehenlassen über Nacht werden 14.1 g, Schmp. 179—180°, isoliert. Durch Extraktion der wäßr. Lösung mit Äther werden weitere 1.6 g erhalten; Ausb. 52%. Eine Probe wird zur Analyse, nach Umkristallisation aus Wasser, bei 130°/2 Torr sublimiert, Schmp. 180—181° (Lit.<sup>5)</sup>: 182°. Mit *n*-Butanol/1*n* NH<sub>3</sub> (1:1) *R<sub>F</sub>* 0.13, mit Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2) *R<sub>F</sub>* 0.18; Sichtbarmachung im UV-Licht von 254 mμ.

UV (Wasser): λ<sub>max</sub> 217.5 mμ (log ε = 3.89), 281.5 (3.98).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (152.1) Ber. C 55.24 H 5.30 N 18.41 Gef. C 55.12 H 5.32 N 18.32

**5.6-Diphenyl-pyrazin-carbonsäure-(2):** Eine Lösung von 40.0 g (1.00 Mol) NaOH und 35.0 g (0.25 Mol) 2.3-Diamino-propionsäure-hydrochlorid in 2250 ccm Methanol wird unter Rühren mit 52.5 g (0.25 Mol) Benzil 20 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wird 40 Min. trockne Luft durchgesaugt, wobei sich die dunkelgelbrote Lösung allmählich aufhellt. Man dampft i. Vak. auf 350 ccm ein, gibt 300 ccm Äther hinzu und läßt über Nacht im Kühlschrank stehen. Es werden 68.5 g Natriumsalz erhalten, die man in 2000 ccm Wasser löst, mit Aktivkohle behandelt und mit konz. Salzsäure bis pH 2 ansäuert. Durch Extraktion mit Äther und Umkristallisation des Rohproduktes aus 600 ccm 32-proz. Äthanol werden 39.9 g (58%) vom Schmp. 174—176° erhalten. Nach nochmaligem Umlösen Schmp. 178°

<sup>4)</sup> F. E. King und P. C. Spensley, J. chem. Soc. [London] 1952, 2144.

<sup>5)</sup> S. Gabriel und A. Sonn, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4855 (1907).

(Lit.<sup>6)</sup>: 175–176°). Mit n-Butanol/1*n* NH<sub>3</sub> (1:1) *R<sub>F</sub>* 0.36, mit Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2) *R<sub>F</sub>* 0.74 (im UV-Licht von 254 und 365 mμ).

UV (absol. Äthanol): λ<sub>max</sub> 222 mμ (log ε = 4.34), 305 (4.09).

C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (276.3) Ber. C 73.90 H 4.38 N 10.14 Gef. C 74.10 H 4.42 N 10.15

6-Methyl- und 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2): 14.0 g (100 mMol) 2,3-Diamino-propionsäure-hydrochlorid werden in einer Lösung von 16.0 g (400 mMol) NaOH in 900 ccm Methanol gelöst und bei Raumtemp. mit 26.8 g (100 mMol) 27-proz. Methylglyoxal versetzt. Man rührt 1.5 Stdn., saugt 3 Stdn. lang trockne Luft hindurch, dampft nach Stehenlassen über Nacht i. Vak. ab und nimmt in 200 ccm Wasser auf. Die Lösung wird zur Entfernung der Kohlensäure unter kräftigem Rühren mit Amberlit IR 120 bis pH 2 angesäuert. Nach Abfiltrieren des Ionenaustauschers wird die Lösung über eine 60-cm-Kolonie mit 160 g Amberlit IR 120 geführt und mit Wasser eluiert. Es werden 6 Fraktionen von 200 ccm abgetrennt. Die beiden ersten, stark gefärbten Fraktionen enthalten carbonylhaltige Verunreinigungen, die restlichen werden i. Vak. auf 80 ccm eingeeengt. Eine Dünnschichtchromatographie dieser Lösung<sup>2)</sup> bestätigte die Anwesenheit von 6-Methyl- und 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2). Nach Aufbewahren der Lösung im Eisschrank hatten sich am nächsten Tage 4.2 g 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 185–190° (Zers.) abgeschieden, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser chromatographisch einheitlich waren. Schmp. 201–202° (Zers.).

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (138.1) Ber. C 52.17 H 4.38 N 20.28 Gef. C 51.68 H 4.51 N 20.03

Die Mutterlauge wird i. Vak. auf 15 ccm eingeeengt und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Das abgeschiedene Kristalliat wird i. Vak. bei 135°/2 Torr sublimiert: 1.4 g (11%) 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2), Schmp. 160° (Lit.<sup>2)</sup>: 166–167°. Die Dünnschichtchromatographie zeigte die Anwesenheit von Spuren 6-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2).

6-Äthyl- und 5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2): 29.0 g (220 mMol) 1,1-Dimethoxy-2-oxo-butan<sup>7)</sup> werden durch 30 Min. Kochen mit 50 ccm 3-proz. Schwefelsäure hydrolysiert, nach Abkühlen mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und zu einer Lösung von 32.0 g (800 mMol) NaOH und 28.0 g (200 mMol) 2,3-Diamino-propionsäure-hydrochlorid in 2 l Methanol gegeben. Man rührt 2 Stdn. bei Raumtemp., saugt 4 Stdn. lang trockne Luft hindurch, dampft i. Vak. ab, nimmt mit 80 ccm Wasser auf und säuert mit 60 ccm konz. Salzsäure an. Nach Ausschütteln mit 4×75 ccm Äther und Abdampfen erhält man 22.5 g Isomerenmischung. Durch zweimaliges Umlösen aus 12 ccm Wasser werden 6.5 g (21%) 6-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2) vom Schmp. 112° erhalten. Mit Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2) *R<sub>F</sub>* 0.18 (im UV-Licht von 367 mμ).

UV (Wasser): λ<sub>max</sub> 212 mμ (log ε = 3.85), 278.5 (3.91).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (152.1) Ber. C 55.30 H 5.30 N 18.40 Gef. C 55.48 H 5.55 N 18.14

Die Mutterlauge werden i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 30 ccm Äther digeriert. Der unlösliche Anteil wird abfiltriert und mit 10 ccm Äther gewaschen: 5.0 g (18%) 5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2), Schmp. 123°. 0.7 g geben aus 20 ccm Äthylacetat/Petroläther 0.4 g vom Schmp. 123°. Mit Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2) *R<sub>F</sub>* 0.15 (im UV-Licht von 365 mμ).

UV (Wasser): λ<sub>max</sub> 216 mμ (log ε = 3.98), 276 (3.96).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (152.1) Ber. C 55.30 H 5.30 N 18.40 Gef. C 55.14 H 5.21 N 18.51

Überführung der 6-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2) in Pyrazin-dicarbonsäure-(2,6): 3.0 g (20 mMol) 6-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2) werden in 200 ccm Wasser unter Rühren bei

<sup>6)</sup> A. T. Mason und L. A. Dreyfoos, J. chem. Soc. [London] 63, 1304 (1893).

<sup>7)</sup> E. E. Royals und A. G. Robinson, J. Amer. chem. Soc. 78, 4161 (1956).

55–60° portionsweise innerhalb von 90 Min. mit 12.6 g (80 mMol)  $KMnO_4$  versetzt. Nach der letzten Zugabe wird 30 Min. auf 60° erwärmt. Man filtriert das Mangandioxid ab, wäscht mit  $4 \times 20$  ccm heißem Wasser, dampft Filtrat und Waschwasser i. Vak. auf 20 ccm ein und säuert mit konz. Salzsäure bis pH 0.5 an. Bei pH 3 beginnt die Abscheidung des sauren Salzes, das bei weiterem Ansäuern wieder in Lösung geht. Nach 2stdg. Kühlung werden 350 mg (10%) vom Schmp. 220° (Zers., im geschl. Röhrchen) erhalten. Papierchromatographischer Vergleich mit einem authent. Präparat<sup>8)</sup> ergibt mit n-Butanol/Ameisensäure/Wasser (4:1:1), Reagenz  $FeSO_4$ , den analogen  $R_F$ -Wert 0.71; Farbe rotviolett<sup>9)</sup>.

*Überführung der 5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2) in Pyrazin-dicarbonensäure-(2.5):* 2.12 g (14 mMol) 5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2) werden analog in 140 ccm Wasser bei 60–70° mit 8.85 g (56 mMol)  $KMnO_4$  in 90 Min. oxydiert. Nach Einengen der Lösung i. Vak. auf 45 ccm und Ansäuern mit konz. Salzsäure auf pH 1 werden 1.5 g (64%), Schmp. 257–259° (Zers., im geschl. Röhrchen), erhalten. Papierchromatographischer Vergleich mit einem authent. Präparat<sup>8)</sup> mit n-Butanol/Ameisensäure/Wasser (4:1:1) (Reagenz  $FeSO_4$ ) ergibt den analogen  $R_F$ -Wert 0.42; Farbe violett<sup>9)</sup>.

*6-Phenyl- (4) und 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2) (3):* Eine Lösung von 16.0 g (400 mMol)  $NaOH$  und 14.0 g (100 mMol) 2,3-Diamino-propionsäure-hydrochlorid in 1000 ccm Methanol wird unter Rühren bei Raumtemp. mit 17.0 g (100 mMol) Phenylglyoxal-dihydrat versetzt. Nach 2stdg. Rühren wird 4 Stdn. trockne Luft durchgesaugt und über Nacht stehengelassen. Man dampft ein, digeriert das Natriumsalz mit 200 ccm Wasser, filtriert und wäscht mit 100 ccm Wasser. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure werden 7.6 g Rohprodukt vom Schmp. 192° erhalten. Aus 180 ccm 95-proz. Äthanol 4.1 g (20%) 4, nach nochmaligem Umlösen Schmp. 205°. Mit Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2)  $R_F$  0.45 (im UV-Licht von 365 m $\mu$ ).

UV (Wasser):  $\lambda_{max}$  251 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.08$ ), 298 (3.96).

$C_{11}H_8N_2O_2$  (200.2) Ber. C 65.99 H 4.03 N 13.99 Gef. C 66.12 H 4.20 N 14.06

Der oben erhaltene Rückstand wird in 800 ccm heißem Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert: 6.2 g (31%) 3, Schmp. 185–188°. Aus 95-proz. Äthanol 3.9 g vom Schmp. 190°. Mit Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2)  $R_F$  0.10 (im UV-Licht von 365 m $\mu$ ).

UV (Wasser):  $\lambda_{max}$  255 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4.03$ ), 301 (4.19).

$C_{11}H_8N_2O_2$  (200.2) Ber. C 65.99 H 4.03 N 13.99 Gef. C 66.14 H 4.00 N 13.86

*Überführung des 3-Chlor-5-phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylesters (1) in 3:* Eine Lösung von 2.48 g (10 mMol) 1<sup>3)</sup> und 2.0 g (10 mMol) Tributylamin in 150 ccm Methanol wird mit 1 g 10-proz. Pd/C bei Raumtemperatur bis zur Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Auswaschen mit 100 ccm heißem Methanol dampft man das Lösungsmittel i. Vak. ab; aus 15 ccm Methanol 1.4 g (65%) 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylester (2), Schmp. 136°. Durch zweimaliges Umkristallisieren von 300 mg aus wenig Methanol werden 210 mg vom Schmp. 138° erhalten.

$C_{12}H_{10}N_2O_2$  (214.2) Ber. C 67.28 H 4.71 N 13.08 Gef. C 67.19 H 4.71 N 13.04

Eine heiße Lösung von 214 mg (1.00 mMol) 2 wird mit 73 mg (1.1 mMol) 85-proz. Kalilauge versetzt, wobei sofort das Kaliumsalz ausfällt. Man erwärmt 15 Min. und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird in 60 ccm Wasser gelöst; dann wird filtriert und mit halbkonz. Salzsäure gefällt: 120 mg (60%) 3 vom Schmp. 190°, der nach Umkristallisation aus Äthanol unver-

<sup>8)</sup> H. I. X. Mager und W. Berends, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 77, 827 (1958).

<sup>9)</sup> D. Dietrich und D. Mercier, J. Chromatographie 1, 67 (1958).

ändert bleibt. Misch-Schmp. mit obigem Präparat zeigt keine Depression; UV-Spektrum und Dünnschichtchromatographie liefern übereinstimmende Werte.

$C_{11}H_8N_2O_2$  (200.2) Ber. C 65.99 H 4.03 N 13.99 Gef. C 66.11 H 4.05 N 14.05

Überführung von **4** in 2-Amino-6-phenyl-pyrazin (**9**)

a) 6-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylester (**5**): In eine Lösung von 6.0 g (30 mMol) **4** in 400 ccm Methanol wird 30 Min. trockener Chlorwasserstoff geleitet. Nach 2stdg. Kochen unter Rückfluß wird i. Vak. abgedampft, mit 50 ccm Wasser aufgeschlämmt, abfiltriert und getrocknet: 5.0 g, Schmp. 68–70°. Man löst in Chloroform, chromatographiert über neutrales Aluminiumoxid, eluiert mit Chloroform und dampft ab: 3.8 g (59%), Schmp. 75°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol steigt der Schmp. auf 79°.

$C_{12}H_{10}N_2O_2$  (214.2) Ber. C 67.28 H 4.71 N 13.08 Gef. C 67.11 H 4.90 N 13.04

b) 6-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-hydrazid (**6**): 4.00 g (18.6 mMol) **5** in 200 ccm siedendem Äthanol werden mit 5.0 ccm (84 mMol) 84-proz. Hydrazinhydrat 15 Min. gekocht. Der nach Abkühlen ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet: 2.5 g (62%), Schmp. 138°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 142°.

$C_{11}H_{10}N_4O$  (214.2) Ber. C 61.67 H 4.71 N 26.16 Gef. C 61.95 H 4.69 N 26.30

c) 2-Benzoyloxy-carbonylamino-6-phenyl-pyrazin (**8**): 1.5 g (7 mMol) **6** werden in einer Lösung von 3.1 g (45 mMol) Natriumnitrit in 25 ccm Wasser aufgeschlämmt, bei 0–5° tropfenweise mit 15 ccm 5n HCl versetzt und 10 Min. gerührt. Man filtriert, wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet über KOH und konz. Schwefelsäure: 1.5 g (95%) 6-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-azid (**7**), Schmp. 85° (Zers.). 1.0 g (4.4 mMol) hiervon werden in 30 ccm Benzylalkohol langsam unter Rühren auf 100° erhitzt. Bei 50 bis 60° erfolgt Lösung und bei 80 bis 85° beginnt die Gasentwicklung. Man hält 30 Min. bei 100° und 15 Min. bei 150°, läßt abkühlen, filtriert, wäscht mit wenig Wasser und löst aus 35 ccm Tetrahydrofuran um: 0.8 g (59%), Schmp. 218°.

$C_{18}H_{15}N_3O_2$  (305.3) Ber. C 70.80 H 4.95 N 13.76 Gef. C 70.98 H 5.00 N 13.87

d) 2-Amino-6-phenyl-pyrazin (**9**): 1.4 g (4.6 mMol) **8** werden in 20 ccm einer 30-proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig aufgeschlämmt und auf 50° erwärmt. Hierbei beobachtet man eine beträchtliche Gasentwicklung und eine langsame Auflösung des Ausgangsproduktes, wobei 2-Amino-6-phenyl-pyrazin-hydrobromid ausfällt. Man erwärmt 1 Stde. auf 60°, filtriert nach Abkühlen, wäscht mit wenig Äther und löst in 35 ccm Wasser bei 50 bis 60°. Das freie Amin wird aus der warmen Lösung mit Natriumhydroxid gefällt und aus 45 ccm Wasser umkristallisiert: 0.3 g (38%), Schmp. 125°. Weitere Umkristallisation aus Wasser läßt den Schmp. unverändert. Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat<sup>4)</sup> ohne Depression.

$C_{10}H_9N_3$  (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 70.15 H 5.44 N 24.55

[377/66]