

Davide Pitrè und Sergio Boveri

Aminopyrazine

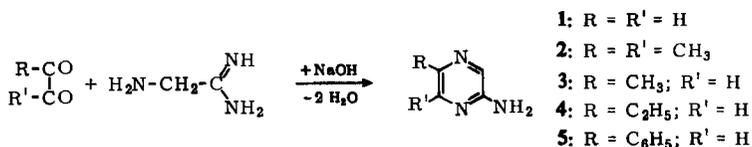
Aus der Forschungsabteilung der Bracco Industria Chimica, Mailand

(Eingegangen am 9. September 1966)

Es wird über eine neuartige Synthese von 2-Amino-pyrazin und seine Alkyl- bzw. Arylderivate berichtet.

Die in der Literatur beschriebenen Synthesen der Aminopyrazine erfolgen durch direkte Aminierung¹⁾, Aminolyse²⁾ oder Säureamidabbau³⁾ von Verbindungen, die bereits das Ringsystem des Pyrazins enthalten.

Wir beschreiben eine direkte, einfache Aminopyrazin-Synthese durch Kondensation von 1.2-Dicarbonylverbindungen mit Amino-acetamidin, die infolge der leichten Zugänglichkeit des Amino-acetamidin-dihydrobromids⁴⁾ an präparativer Bedeutung gewinnt. Der Ringschluß wird in Gegenwart einer Base in Methanol bei -30° durchgeführt.



1: R = R' = H

2: R = R' = CH₃

3: R = CH₃; R' = H

4: R = C₂H₅; R' = H

5: R = C₆H₅; R' = H

Die Reaktion mit Glyoxal oder Diacetyl führt zu 2-Amino-pyrazin (1) bzw. 2-Amino-5.6-dimethyl-pyrazin (2). Bei Umsetzungen mit substituierten Glyoxalen, wie Methyl-, Äthyl- und Phenylglyoxal wurden nur die in 5-Stellung substituierten 2-Amino-pyrazine 3–5 isoliert.

Die Struktur des 2-Amino-5-methyl-pyrazins und seines Acetylderivats wurde durch Vergleich mit einem authent. Präparat, das wir durch Hofmann-Abbau des 5-Methyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amids erhalten haben⁵⁾, bestätigt. Analog haben wir die Konstitution von 4 mit einem Präparat aus 5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid gesichert. Zum Vergleich stellten wir auch das bisher noch unbekannte 2-Amino-6-äthyl-pyrazin her. 5 erwies sich mit dem aus 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2) durch Curtius-Abbau hergestellten Amin identisch.

¹⁾ R. R. Joiner und P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1929 (1941).

²⁾ A. E. Erickson und P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. **68**, 400 (1946).

³⁾ S. A. Hall und P. E. Spoerri, J. Amer. chem. Soc. **62**, 664 (1940).

⁴⁾ M. Mengelberg, Chem. Ber. **89**, 1185 (1956).

⁵⁾ D. Pitrè, S. Boveri und E. B. Grabitz, Chem. Ber. **99**, 364 (1966).

Beschreibung der Versuche

Für die Dünnschichtchromatographie verwendeten wir Kieselgel GF 254 und Butylacetat/Eisessig/Wasser (4:1:2), wenn nicht anders angegeben. — Die Flecke wurden mit UV-Licht von 254 m μ sichtbar gemacht.

2-Amino-pyrazin (1): Eine auf -30° gekühlte Suspension von 11.7 g (50 mMol) *Amino-acetamidin-dihydrobromid* in 100 ccm Methanol und 10 ccm Wasser wird mit 5.25 g (60 mMol) 67-proz. *Glyoxal* versetzt, anschließend werden in 20 Min. 15 ccm (187 mMol) 12.5 *n* NaOH zugegeben. Nach 30 Min. entfernt man das Kühlbad und rührt die rote Lösung 2 Stdn. bei 25° . Man kühlt auf 0° ab, versetzt mit 21 ccm konz. Salzsäure und stellt durch Zugabe von 20 g Natriumhydrogencarbonat und einigen Tropfen NaOH pH 7 ein. Nach Filtration und Abdampfen wird der Rückstand in 40 ccm Wasser gelöst. Man korrigiert den pH-Wert mit NaOH auf 8, extrahiert mit Essigester, trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab: 3.4 g (71%), Schmp. $115-116^{\circ}$. Nach 3 Kristallisationen aus 35 ccm Toluol 2.0 g vom Schmp. 117° (Lit.³⁾: $117-118^{\circ}$). R_F 0.48.

UV (Wasser): λ_{max} 231 m μ ($\log \epsilon = 3.99$), 317 (3.69).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_3$ (95.1) Ber. C 50.51 H 5.29 N 44.19 Gef. C 50.42 H 5.25 N 44.10

2-Amino-5,6-dimethyl-pyrazin (2): 4.31 ccm (50 mMol) *Diacyl* in 100 ccm Wasser werden bei 2° mit 11.7 g (50 mMol) *Amino-acetamidin-dihydrobromid* versetzt. Man hält diese Temperatur konstant und tropft in ca. 3 Stdn. 6.5 ccm konz. *Ammoniak* derart zu, daß ein pH-Wert von 4.5 bis 5 eingehalten wird. Wenn keine pH-Änderung mehr beobachtet wird, bringt man auf pH 7, läßt 18 Stdn. im Kühlschrank stehen, extrahiert erschöpfend mit Essigester und dampft das Lösungsmittel ab: aus 25 ccm Toluol 2.1 g (34%), Schmp. 137° . Durch Umkristallisation von 0.8 g aus 40 ccm Benzol/Ligroin (6:4) werden 0.4 g, Schmp. 142° (Lit.⁶): 140 bis 144° , erhalten. R_F 0.37.

UV (Wasser): λ_{max} 232.5 m μ ($\log \epsilon = 3.99$), 323 (3.79).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3$ (123.2) Ber. C 58.51 H 7.37 N 34.12 Gef. C 58.80 H 7.04 N 34.17

2-Amino-5-methyl-pyrazin (3): Eine auf -30° gekühlte Aufschlammung von 11.7 g (50 mMol) *Amino-acetamidin-dihydrobromid* in 100 ccm Methanol wird schnell mit 13.4 g (50 mMol) 27-proz. wäßr. *Methylglyoxal* und anschließend innerhalb 20 Min. mit 15 ccm 12.5 *n* NaOH versetzt. Man hält 30 Min. bei -30° und 2 Stdn. bei 20° , kühlt dann auf 0° ab, säuert mit konz. Salzsäure an und dampft i. Vak. im Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird in 50 ccm Wasser aufgenommen und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert: 2.7 g. Aus 25 ccm Benzol/Ligroin (7:3) 1.7 g, Schmp. $110-113^{\circ}$. 1.4 g geben aus 10 ccm Benzol 0.7 g, Schmp. 116° . Die Verbindung entspricht in allen Eigenschaften einer von uns hergestellten authent. Probe⁵). R_F 0.37.

UV (Wasser): λ_{max} 233 m μ ($\log \epsilon = 4.03$), 324.5 (3.71).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3$ (109.3) Ber. C 55.03 H 6.47 N 38.51 Gef. C 55.12 H 6.48 N 38.47

2-Amino-5-äthyl-pyrazin (4)

a) 21.9 g (165 mMol) *1,1-Dimethoxy-2-oxo-butan* werden mit 30 ccm 3-proz. *Schwefelsäure* 30 Min. gelinde gekocht, abgekühlt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Die so erhaltene Lösung von *Äthylglyoxal* wird zu einer auf -30° gekühlten Suspension von 35.1 g (150 mMol) *Amino-acetamidin-dihydrobromid* in 300 ccm Methanol gegeben. Nun werden 45 ccm (0.56 Mol) 12.5 *n* NaOH langsam hinzugegeben, ohne -30° zu überschreiten. Nach 30 Min. erwärmt man 2 Stdn. auf 20° , bewahrt anschließend über Nacht im Kühlschrank auf,

⁶) J. Weijlard, M. Tishler und A. E. Erickson, J. Amer. chem. Soc. 67, 802 (1945).

säuert dann mit konz. Salzsäure an, dampft i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in 50 ccm Wasser auf und extrahiert erschöpfend mit Essigester. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand i. Vak. bei 2 Torr sublimiert: 9.0 g (49%), Schmp. 88°. Nach zweimaligem Umkristallisieren von 1.0 g aus 25 ccm Cyclohexan werden 0.56 g, Schmp. 95°, erhalten. R_F 0.45.

UV (Wasser): λ_{\max} 233.5 m μ (log ϵ = 4.05), 314 (3.72).

$C_6H_9N_3$ (123.2) Ber. C 58.50 H 7.37 N 34.12 Gef. C 58.24 H 7.67 N 34.28

b) Zu 2.3 g (15 mMol) *5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)*⁷⁾ und 2.8 g (15 mMol) *Tributylamin* werden in 30 ccm wasserfreiem Dioxan bei 5 bis 6° 1.65 g (15 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* unter Rühren getropft, wobei man die Temp. langsam bis 10° ansteigen läßt, um eine vollständige Lösung zu erreichen. Man fügt unter Kühlung bei 5° 50 ccm 1 *n* NH_3 in Dioxan hinzu. Nach 2 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgeschlämmt, abfiltriert und aus 80 ccm Wasser umkristallisiert: 1.2 g (53%) *5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid*, Schmp. 165°. 0.70 g geben aus 40 ccm Wasser 0.45 g mit unverändertem Schmp.

$C_7H_9N_3O$ (151.2) Ber. C 55.62 H 6.00 N 27.80 Gef. C 55.60 H 6.07 N 27.78

2.6 g (0.16 mMol) *Brom* werden in einer Lösung von 3.2 g (57 mMol) *Kaliumhydroxid* in 35 ccm Wasser bei 0° gelöst und mit 2.3 g (15.2 mMol) *5-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid* unter Rühren versetzt. Man läßt 1 Stde. bei Raumtemp. stehen und erhitzt anschließend 45 Min. auf dem Dampfbad. Nach Abkühlen wird mit Essigester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. abgedampft und der Rückstand mit 10 ccm Wasser aufgenommen. Man säuert mit konz. Salzsäure an, entfernt Verunreinigungen durch Ausschütteln mit Essigester und extrahiert die alkalisch gemachte wäßr. Lösung mit Essigester. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 1.8 g Rohprodukt, das bei 80°/2 Torr sublimiert wird: 1.5 g, Schmp. 90–92°. Aus 130 ccm Cyclohexan Schmp. 95°. Die Verbindung ist mit dem durch Kondensation mit Äthylglyoxal erhaltenen Produkt identisch (Schmp., UV-Spektrum).

2-Acetamino-5-äthyl-pyrazin: 0.62 g (5 mMol) 4, 6 ccm Eisessig, 6 ccm *Acetanhydrid* und eine Spur 70-proz. *Perchlorsäure* werden 4 Stdn. auf 90° erhitzt. Nach Abkühlen wird i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit 10 ccm Wasser aufgeschlämmt und abfiltriert: 0.6 g, Schmp. 108°. Zweimaliges Umkristallisieren aus Wasser ergibt 0.1 g, Schmp. 135°.

UV (Wasser): λ_{\max} 237 m μ (log ϵ = 4.06), 304 (3.87).

$C_8H_{11}N_3O$ (165.2) Ber. C 58.16 H 6.71 N 25.44 Gef. C 58.30 H 6.82 N 25.15

2-Amino-6-äthyl-pyrazin: Eine auf 5 bis 6° gekühlte Lösung von 2.3 g (15 mMol) *6-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)* und 2.8 g (15 mMol) *Tributylamin* in 30 ccm wasserfreiem Dioxan wird mit 1.65 g (15 mMol) *Chlorameisensäure-äthylester* versetzt, wobei man die Temperatur langsam bis 10° ansteigen läßt, um eine klare Lösung zu erhalten. Bei 5° werden 50 ccm 1 *n* NH_3 in Dioxan hinzugefügt. Das Gemisch wird 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen und nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. der Rückstand aus 12 ccm Wasser umkristallisiert: 1.5 g *6-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid*, Schmp. 139°, der nach zweimaligem Umkristallisieren auf 143° steigt.

$C_7H_9N_3O$ (151.2) Ber. C 55.62 H 6.00 N 27.80 Gef. C 55.63 H 6.08 N 27.81

2.2 g (14 mMol) *Brom* werden bei 0° in einer Lösung von 2.8 g (50 mMol) *Kaliumhydroxid* in 25 ccm Wasser gelöst und mit 2.0 g (13.2 mMol) *6-Äthyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-amid* versetzt. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. wird 45 Min. auf dem Dampfbad erhitzt. Man kühlt ab, schüttelt mit 5 × 40 ccm Essigester aus und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der Rückstand wird bei 90°/2 Torr sublimiert: 1.4 g, Schmp. 86–88°. Aus 75 ccm Cyclo-

⁷⁾ E. Felder, D. Pitrè, S. Boveri und E. B. Grabitz, Chem. Ber. 100, 555 (1967), vorstehend.

hexan 1.0 g, Schmp. 88°. Misch-Schmp. mit 2-Amino-5-äthyl-pyrazin (4): 55–56°. R_F 0.72 (Butanol/Eisessig/Wasser 3:1:2).

UV (Wasser): λ_{\max} 232 m μ ($\log \epsilon = 3.89$), 284 (3.36), 319.5 (3.73).

$C_6H_9N_3$ (123.2) Ber. C 58.50 H 7.37 N 34.12 Gef. C 58.67 H 7.44 N 33.83

2-Acetamino-6-äthyl-pyrazin: 0.5 g (4 mMol) 2-Amino-6-äthyl-pyrazin, 6 ccm Eisessig, 6 ccm Acetanhydrid und eine Spur 70-proz. Perchlorsäure werden 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Man dampft i. Vak. ab, schlämmt den Rückstand mit 5 ccm Wasser auf und filtriert: 0.3 g, Schmp. 95–100°, der nach 3 maligem Umkristallisieren aus Wasser bei 98–100° liegt.

$C_8H_{11}N_3O$ (165.2) Ber. C 58.16 H 6.71 N 25.44 Gef. C 57.84 H 6.91 N 25.02

2-Amino-5-phenyl-pyrazin (5)

a) Eine auf –30° gekühlte Suspension von 11.7 g (50 mMol) Amino-acetamidin-dihydrobromid in 100 ccm Methanol und 10 ccm Wasser wird schnell mit 8.5 g (50 mMol) Phenylglyoxal und anschließend innerhalb 20 Min. mit 15 ccm 12.5 n NaOH (187 mMol) versetzt. Man hält 30 Min. bei –30°, 2 Stdn. bei 20° und säuert dann mit konz. Salzsäure bei 0° an. Nach Stehenlassen über Nacht im Kühlschrank wird i. Vak. im Rotationsverdampfer abgedampft, der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen, mit Natronlauge auf pH 8.5 bis 9 gebracht und mit 7 × 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 8 × 50 ccm Wasser ausgekocht. Aus den abgekühlten wäßr. Auszügen werden 2.7 g (31%), Schmp. 141°, erhalten. 1.0 g gibt aus 100 ccm Wasser 0.5 g, Schmp. 142°. R_F 0.58.

UV (Wasser): λ_{\max} 271.5 m μ ($\log \epsilon = 4.26$), 339 (3.88).

$C_{10}H_9N_3$ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 70.10 H 5.39 N 24.39

b) 4.3 g (20 mMol) 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-methylester⁷⁾ werden in 210 ccm siedendem Äthanol gelöst und mit 5.0 ccm (84 mMol) 84-proz. Hydrazinhydrat versetzt. Man erhitzt 15 Min. unter Rückfluß, kühlt und nutschts den Niederschlag ab: 3.7 g (86%) 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-hydrazid, Schmp. 204–205°. Zweimal aus Äthanol: Schmp. 212°.

$C_{11}H_{10}N_4O$ (214.2) Ber. C 61.67 H 4.71 N 26.16 Gef. C 61.75 H 4.91 N 26.22

Eine auf 0 bis 5° gekühlte Suspension von 1.4 g (6.2 mMol) des Hydrazids in einer Lösung von 2.85 g (40 mMol) Natriumnitrit in 25 ccm Wasser wird tropfenweise mit 14 ccm 5 n HCl versetzt und die schäumige Suspension 10 Min. weitergerührt. Es wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und über konz. Schwefelsäure bei Raumtemp. getrocknet: 1.4 g 5-Phenyl-pyrazin-carbonsäure-(2)-azid, Schmp. 125° (Zers.). 4.0 g (17.5 mMol) des rohen Säureazids werden in 100 ccm Benzylalkohol aufgeschlämmt und stufenweise im Ölbad erhitzt. Bei 50–60° erfolgt Auflösung und ab 90° entwickelt sich Stickstoff. Man hält 30 Min. bei 100° und 15 Min. bei 150°. Dann wird abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert und zweimal mit Äther gewaschen: 3.1 g 2-Benzylloxycarbonylamino-5-phenyl-pyrazin, Schmp. 192°. 0.50 g geben aus 15 ccm Tetrahydrofuran 0.35 g, Schmp. 192°.

$C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305.3) Ber. C 70.81 H 4.95 N 13.76 Gef. C 70.63 H 5.03 N 13.68

Eine Aufschlammung von 1.4 g (4.6 mMol) 2-Benzylloxycarbonylamino-5-phenyl-pyrazin in 20 ccm 30-proz. Bromwasserstoff-Lösung in Eisessig wird 1 Stde. auf 60° erwärmt. Es entwickelt sich sofort Kohlendioxid, wobei fast das gesamte Produkt in Lösung geht. Nach kurzer Zeit, gegebenenfalls gleichzeitig, beginnt die Abscheidung des Aminhydrobromids. Es wird abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, mit wenig Äther gewaschen und in 25 ccm Wasser gelöst. Durch Zugabe von 5 n NaOH werden 0.6 g (70%), Schmp. 143°, erhalten. Zweimalige Umkristallisation von 0.35 g aus 30 ccm Wasser ergibt 0.10 g, Schmp. 144°. UV-Spektrum und Schmp. stimmen mit dem unter a) erhaltenen Produkt überein.

$C_{10}H_9N_3$ (171.2) Ber. C 70.15 H 5.30 N 24.55 Gef. C 70.32 H 5.42 N 24.40