

Rudolf Albrecht und Georg-Alexander Hoyer

Notiz zur Herstellung eines Pyrido[2.3-*b*]pyrazins durch Gould-Jacobs-Reaktion

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, 1 Berlin 65, Germany
(Eingegangen am 5. Mai 1972)

Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivate, die sich vom Pyrido[2.3-*b*]pyrazin-System ableiten, existieren bisher nur als Verbindungen mit der Carboxylgruppe in 2- oder 3-Stellung. Das resultiert vermutlich aus der üblichen Synthese dieses heterocyclischen Systems aus einem 2.3-Diamino-pyridin und einer α -Dicarbonylverbindung oder aus einem 2-Amino-3-nitroso-pyridin und einer Carbonylverbindung mit aktiver α -Methylengruppe. Durch die Carbonylreaktionskomponente bzw. durch ein analoges Nitril ist eine Ester- oder Carboxygruppe in einfacher Weise in das Ringsystem einführbar. So entsteht durch Kondensation von 2.6-Diamino-3-nitroso-pyridin mit Cyanessigsäure die 3.6-Diamino-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-carbonsäure-(2)¹⁾, mit Malonsäure-diäthylester (nach Verseifung) die 6-Amino-3-hydroxy-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-carbonsäure-(2)²⁾. Die Umsetzung von 2.3-Diamino-pyridin mit Mesoxalsäure-diäthylester liefert ein Gemisch von 3-Hydroxy-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-carbonsäure-(2)-äthylester und dem entsprechenden 2-Hydroxy-carbonsäure-(3)-äthylester³⁾.

Eine Dicarbonsäure wurde durch Oxydation einer entsprechend methylsubstituierten Verbindung erhalten. So ist die 6-Amino-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-dicarbonsäure-(2.3) aus dem 6-Amino-2.3-dimethyl-pyrido[2.3-*b*]pyrazin mit Kaliumpermanganat dargestellt worden⁴⁾.

Da wir an Derivaten der 8-Hydroxy-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-carbonsäure-(7) interessiert waren, versuchten wir zu diesem Verbindungstyp analog der Chinolinsynthese von *Gould* und *Jacobs*⁵⁾ zu gelangen. Ausgehend vom bekannten 2-Amino-6-methoxy-pyrazin (**1**)⁶⁾ wurde durch Umsetzung mit Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester der [6-Methoxy-pyrazinyl-(2)-aminomethylen]-malonsäure-diäthylester (**2**) erhalten. Die Konstitution dieser Verbindung wird eindeutig durch das NMR-Spektrum (s. Versuchsteil) belegt. Die Verbindung liegt in der abgebildeten *cis*-Enamin-Struktur vor, wie an der charakteristischen Lage des NH-Signals (δ 11.08 d, $J = 13$ Hz) und seiner Aufspaltung durch das benachbarte olefinische Proton erkennbar ist. Von *Nishigaki* et al.⁷⁾ werden ähnliche NMR-Daten (NH δ 10.83 d, $J = 13$ Hz) für analoge *cis*-Enamine beschrieben, während bei den entsprechenden *trans*-Enaminen die Kopplungen nur 1–2 Hz betragen und die NH-Signale bei $\delta \sim 9.20$ erwartet werden müssen.

Die thermische Cyclisierung von **2** in Dowtherm A[®] lieferte den 8-Hydroxy-3-methoxy-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-carbonsäure-(7)-äthylester (**3**) und dessen saure Verseifung die entsprechende Carbonsäure **4**. Bei der ebenfalls denkbaren Bildung von **5** bzw. **6** sollte man drei heterocyclische 1-Protonensingulets erwarten, während bei **3** und **4** nur zwei derartige Signale auftreten dürfen. Die NMR-Spektren zeigen, daß der letztere Fall vorliegt. Die

1) T. S. Osdene und G. M. Timmis, J. chem. Soc. [London] **1955**, 2032.

2) C. L. Leese und H. N. Rydon, J. chem. Soc. [London] **1955**, 303.

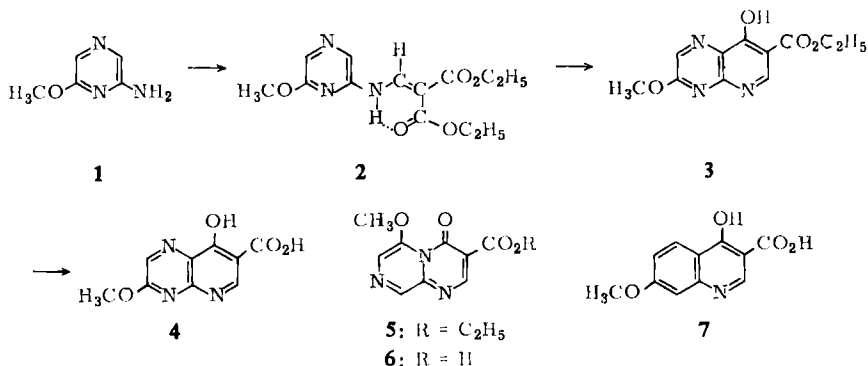
3) J. W. Clark-Lewis und M. J. Thompson, J. chem. Soc. [London] **1957**, 430.

4) I. A. Kaye, J. med. Chem. **7**, 240 (1964).

5) R. G. Gould und W. A. Jacobs, J. Amer. chem. Soc. **61**, 2890 (1939).

6) G. Palamidessi und L. Bernardi, Gazz. chim. ital. **91**, 1438 (1961).

7) S. Nishigaki, M. Ichiba, K. Shinomura und F. Yoneda, J. heterocycl. Chem. **8**, 759 (1971).



Zuordnung der Signale gelingt durch Vergleich mit den NMR-Daten von 4-Hydroxy-7-methoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (7)⁸⁾ (s. Tabelle). Das Signal bei tieferem Feld entspricht jeweils dem Proton in *o*-Stellung zur Carboxyl- bzw. Estergruppe. Seine relative Verschiebung gegenüber 7 ist durch die Einführung der beiden Azagruppen verständlich. Die Aufspaltung des 2-H-Signals bei 7 erfolgt durch die Protonierung von N¹ in der verwendeten Trifluoressigsäure. Das Ausbleiben eines analogen Effekts bei 3 und 4 kann durch eine Protonierung von N⁴ oder einen schnellen chemischen Austausch des N-5-H durch die zusätzlichen Aza-Gruppen bedingt sein.

Tab. NMR-Daten von 4-Hydroxy-7-methoxy-chinolin-carbonsäure-(3) (7), 8-Hydroxy-3-methoxy-pyrido[2.3-*b*]pyrazin-carbonsäure-(7) (4) und dessen Äthylester (3)

Verb.	Chem. Verschiebungen δ^a [ppm] und Kopplungskonstanten J [Hz]				
7	2-H 9.27 d (7)	5-H 8.56 d (9)	6-H 7.56 dd (9; 2)	8-H 7.46 d (2)	OCH ₃ 4.12 s
4	6-H 9.46 s	—	2-H 8.90 s	—	OCH ₃ 4.36 s
3b)	6-H 9.43 s	—	2-H 8.91 s	—	OCH ₃ 4.36 s

^{a)} In Trifluoressigsäure gegen TMS als internen Standard.

^{b)} Äthylgruppe: δ 4.71 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH₂), 1.56 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₃).

Beschreibung der Versuche*)

2-Amino-6-methoxy-pyrazin (1): Die Herstellung erfolgte nach Lit.⁶⁾, anschließend wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäure gereinigt. Schmp. 112° (aus Cyclohexan, Lit.⁶⁾: 112°).

[6-Methoxy-pyrazinyl-(2)-aminomethylen]-malonsäure-diäthylester (2): 4.0 g (32 mMol) 1 und 6.9 g (32 mMol) Äthoxymethylen-malonsäure-diäthylester wurden 3 Std. auf 100° und anschließend 1 Stde. auf 100° i. Vak. zur Entfernung des gebildeten Äthanolis erhitzt. Das erhaltene Produkt wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert. Ausb. 7.0 g (74%), Schmp. 112°.

C₁₃H₁₇N₃O₅ (295.3) Ber. C 52.87 H 5.80 N 14.23 Gef. C 52.87 H 5.98 N 13.99

*) Für die Durchführung der präparativen Arbeiten danken wir Fräulein *R. Gericke*. Die NMR-Spektren wurden auf einem Varian A 60 und HA 100 mit TMS als internem Standard aufgenommen.

Die Elementaranalysen wurden in unserem Analytischen Kontrolllabor (Leitung Dipl.-Ing. *J. Huber*) durchgeführt.

Die Schmelzpunktbestimmungen erfolgten auf der Kofler-Heizbank.

⁸⁾ *Norwich Pharmacal Co.*, Brit. Pat. 942 542 v. 20. 11. 63, C. A. 60, 5468f (1964).

NMR (CDCl₃): δ 11.08 (d, $J = 13$ Hz, 1H, NH), 8.98 (d, $J = 13$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 7.88 (s, 1H, 3- oder 5-H), 7.81 (s, 1H, 5- oder 3-H), 4.28 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH₂), 4.21 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH₂), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 1.34 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₃), 1.29 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH₃).

8-Hydroxy-3-methoxy-pyrido[2.3-b]pyrazin-carbonsäure-(7)-äthylester (3): 7.0 g (24 mMol) **2** wurden in 140 ccm „Dowtherm A“ 10 Min. auf 260° erhitzt. Dann wurde im Eisbad abgekühlt, das auskristallisierte Produkt abgesaugt und aus Glykolmonomethyläther umkristallisiert. Ausb. 4.6 g (78%), Schmp. >275°.

C₁₁H₁₁N₃O₄ (249.2) Ber. C 53.06 H 4.45 N 16.85 Gef. C 52.78 H 4.32 N 16.64

8-Hydroxy-3-methoxy-pyrido[2.3-b]pyrazin-carbonsäure-(7) (4): 4.0 g (16 mMol) **3** wurden in 80 ccm Essigsäure und 40 ccm 1 *n* HCl 0.5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann wurde i. Vak. vollständig eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von 300 ccm Essigsäure und 10 ccm Wasser umkristallisiert. Nach Trocknen bei 80° i. Vak. Ausb. 2.2 g (62%), Schmp. 262–270°.

C₉H₇N₃O₄ (221.2) Ber. C 48.87 H 3.19 N 19.00 Gef. C 48.82 H 3.31 N 18.93

[157/72]