

früheren röntgenographischen Molekulargewichtsbestimmung stellten wir einen Rechenfehler fest, welchen wir hiermit berichtigen möchten³⁾.

Die in unserer früheren Arbeit angegebenen morphologischen Konstanten, Gitterkonstanten, Koeffizienten der quadratischen Form, Auslöschungsstatistiken und die beobachtete Dichte gelten für Kristalle, die 5–7 H₂O pro Formelgewicht enthalten. Aus $M = \rho VN/n$ ergibt sich die folgende Tabelle für die Molmassen der wasserreichen Kristalle bei den in Frage kommenden Kristallsystemen:

Kristallsystem D _{2h} ;	Zähligkeit 8;	M (g/mol) 221
Kristallsystem D ₂ , C _{6v} ;	Zähligkeit 4;	M (g/mol) 442

Da das Formelgewicht des Salzes mindestens 339 g betragen muss, und wahrscheinlich nur allgemeine Lage im Gitter in Frage kommt, so fällt das Kristallsystem D_{2h} ausser Betracht, und man kann wegen der an diesen Kristallen festgestellten Morphologie die Kristallklasse D₂ als wahrscheinlichste ansehen. Die Elementarzelle des Gitters enthält folglich ca. $(440-339)/18 = 5 \dots 6$ Wassermole/Formelgewicht, und das Molekulargewicht des wasserfreien Salzes ist gleich dem Formelgewicht. An unserem früheren Resultat, dass die Bruttoformel des Lycomarasmins C₉H₁₅O₇N₃ lautet, wird nichts geändert. Dagegen kommt z. B. als Raumsystem die Gruppe P₂₂₂ in Betracht, und die in unserer früheren Arbeit als wahrscheinlich angesehene Gruppe P_{mnm} ist zu verwerfen.

Laboratorien der F. HOFFMANN-LAROCHE & Co. A.G., Basel,
Phys. Chem. Laboratorium der ETH, Zürich

³⁾ Wir danken auch an dieser Stelle Herrn Prof. R. PEPINSKY für eine kritische Bemerkung betreffend die von uns als wahrscheinlich betrachtete Raumgruppe. Die abweichenden Befunde von R. PEPINSKY bei den Gitterkonstanten sind mit dem variablen Wassergehalt zu erklären.

117. Über die katalytische Hydrierung von Pyrazincarbonsäuren

von E. Felder, S. Maffei, S. Pietra und D. Pitрэ

(12. II. 60)

In der vorliegenden Arbeit soll über die katalytische Hydrierung der Pyrazin-2-carbonsäure, der 3 isomeren 2,3-, 2,5- und 2,6-Dicarbonsäuren, sowie einiger einfacher Derivate eingehend berichtet werden, nachdem wir uns durch die Arbeiten von MAGER & BEHREND¹⁾ veranlasst gesehen haben, über einige Ergebnisse bereits vorläufig zu berichten²⁾.

Die Alkalisalze der Pyrazincarbonsäuren wurden in wässriger Lösung mit einem Palladium-Kohle-Katalysator bei 50° und unter Atmosphärendruck hydriert, wobei die entsprechenden Piperazincarbonsäuren in Ausbeuten von 83–96% erhalten wurden. Die Piperazin-2-carbonsäure, welche in Wasser sehr gut löslich ist, wurde aus der nach der Hydrierung konzentrierten und mit Salzsäure versetzten Lösung als

¹⁾ H. I. X. MAGER & W. BEHREND, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 76, 28 (1957); 78, 109 (1959).

²⁾ E. FELDER, S. MAFFEI, S. PIETRA & D. PITRÉ, Chimia 13, 263 (1959).

Dihydrochlorid isoliert und hierauf durch Austausch an Amberlite IR 45 in die freie Säure übergeführt. Diese ist mittels Camphersulfonsäure in die Salze der optischen Antipoden gespalten worden, aus welchen wiederum mit Amberlite IR 45 die aktiven Säuren freigesetzt wurden. Ihre spezifischen Drehungen betragen $[\alpha]_D^{20} = +3,9^\circ$ bzw. $-3,9^\circ$. In 6N Salzsäure tritt bei 40° innerhalb 2 Stunden vollständige Racemisierung ein.

Die drei Piperazindicarbonsäuren, welche zum Unterschied von der Monocarbonsäure in Wasser wenig löslich sind, wurden direkt aus der Hydrierlösung durch Ansäuern auf pH 3,8 mit Salpetersäure in weissen Kristallen erhalten, die Piperazin-2,6-dicarbonsäure annähernd quantitativ und die isomeren Piperazin-2,3- und -2,5-dicarbonsäuren mit Ausbeuten von 80–85%. Die erhaltene 2,3-Piperazindicarbonsäure stellt das *trans*-Isomere dar, da sie wie die Monocarbonsäure in die beiden optisch aktiven Formen mit $[\alpha]_D^{20} = +0,32^\circ$ bzw. $-0,29^\circ$ aufgespalten werden konnte.

Palladium-Kohle-Katalysator erwies sich auch als geeignet zur Hydrierung einiger Derivate der Pyrazincarbonensäuren: das Monoamid der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure wurde als Natriumsalz in wässriger Lösung hydriert; Pyrazincarbonensäureamid, Pyrazin-2,3-dicarbonsäurediamid, Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-diäthylester und -dimethylester wurden in Alkohol bei Atmosphärendruck hydriert. In jedem Fall wurden mit guter Ausbeute die entsprechenden Piperazinderivate erhalten, welche mit Ausnahme des Piperazincarbonensäureamids noch nicht bekannt waren. MAGER & BEHREND, welche eine ausgedehnte Untersuchung über die Hydrierung von Pyrazincarbonensäureestern angestellt haben, beobachteten bei der Hydrierung des Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-dimethylesters unter gleichen experimentellen Bedingungen wie wir (ausgenommen die Menge Katalysator, welche in unseren Falle kleiner war) eine Wasserstoffaufnahme von 67% der theoretisch für die vollkommene Hydrierung des Pyrazinringes benötigten Menge. Wir haben dagegen eine grössere Wasserstoffaufnahme (ca. 85% der Th.) beobachtet, und während die genannten Autoren kein definiertes Produkt isolieren konnten, gelang es uns, den Dimethylester der Piperazin-2,3-dicarbonsäure zu isolieren, welcher das Hauptprodukt der Reaktion darstellt.

Auch aus dem Diäthylester haben wir bei praktisch gleicher Wasserstoffaufnahme den entsprechenden Piperazincarbonensäureester erhalten. Gleiche Resultate wurden erhalten, wenn an Stelle von Alkohol Aceton verwendet wurde und wenn mit Platin-Katalysator nach ADAMS in Äthylalkohol hydriert wurde. Die hydrierten Ester konnten aus ihren Lösungen in Ausbeuten von 50–57% als Pikrate gefällt werden. Der Diäthylester konnte auch durch wiederholte Kristallisation des Rohproduktes der Hydrierung aus Petroläther in reiner Form gewonnen werden. Beide Ester geben durch Verseifung die gleiche Piperazin-2,3-dicarbonsäure, welche schon durch Reduktion der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure erhalten wurde, d. h. das *trans*-Isomere.

Bei der Hydrierung des Methylesters der Pyrazincarbonensäure wurde, in Übereinstimmung mit MAGER & BEHREND, eine geringere Wasserstoffaufnahme (ca. 65%, was etwa 4 H entspricht) beobachtet, und es konnte bisher kein reines Produkt isoliert werden³⁾. Die gleichen Resultate wurden bei der Hydrierung des Äthylesters in Alkohol oder Aceton mit Palladium-Kohle oder mit Platin-Katalysator nach

³⁾ Wir möchten an dieser Stelle nur darauf hinweisen, dass aus den Lösungen der Hydrierungen von Methyl- und Äthylester unerwarteterweise Pikrate von gleichem Smp. und Misch.-Smp. erhalten wurden, welche wir jedoch nicht in befriedigender Weise reinigen konnten.

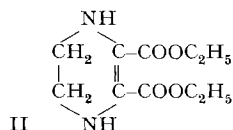
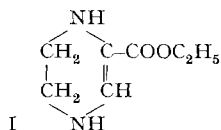
ADAMS erhalten. Aus unseren sowie aus den über diesen Gegenstand schon veröffentlichten Daten (s. Tab.) geht hervor, dass bei den meisten Verbindungen der Pyrazinring zum Piperazinring reduziert wird, während nur in wenigen Fällen partielle Hydrierung eintritt.

Katalytische Hydrierung von Pyrazinderivaten

Pyrazinderivat	Lösungsmittel	Isoliertes Produkt	Ausbeute %
2-Carbonsäure	H ₂ O	Piperazin-2-carbonsäure	94
2,3-Dicarbonsäure	H ₂ O	Piperazin-2,3-dicarbonsäure	83
2,5-Dicarbonsäure	H ₂ O	Piperazin-2,5-dicarbonsäure	93
2,6-Dicarbonsäure	H ₂ O	Piperazin-2,6-dicarbonsäure	96
2-Carbonsäure-methylester	Äthanol, Aceton	(ca. 4 H aufgenommen, kein einheitliches, Produkt isolierbar)	—
2-Carbonsäure-äthylester	Äthanol, Aceton	<i>id.</i>	—
2,3-Dicarbonsäure-dimethylester	Äthanol, Aceton	Piperazin-2,3-dicarbonsäure-dimethylester	50
2,3-Dicarbonsäure-diäthylester	Äthanol, Aceton	Piperazin-2,3-dicarbonsäure-diäthylester	57
2,3,5,6-Tetracarbonsäure-tetraäthylester	Äthanol	1,4-Dihydropyrazin-2,3,5,6-tetracarbonsäure-tetraäthylester	93*)
2-Carbonsäureamid	Äthanol	Piperazin-2-carbonsäureamid	83
2,3-Dicarbonsäure-monoamid	H ₂ O	Piperazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid	74
2,3-Dicarbonsäure-diamid	Äthanol	Piperazin-2,3-dicarbonsäure-diamid	65
2,3-Dicarbonsäureimid	Äthanol	1,4,5,6-Tetrahydropyrazin-2,3-dicarbonsäureimid	50

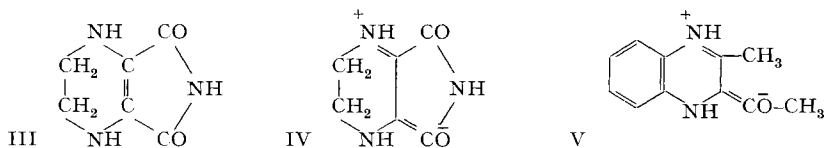
*) H. I. X. MAGER & W. BEHREND, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 76, 28 (1957).

MAGER & BEHREND haben die geringere Wasserstoffaufnahme ($\frac{2}{3}$ der für die vollständige Reduktion notwendigen Menge) bei der Hydrierung der Ester der Pyrazinmonocarbonsäure und der 2,3-Pyrazindicarbonsäure mit der Bildung von Tetrahydroderivaten erklären wollen, denen sie die Struktur von Estern der α,β -ungesättigten Säuren, I und II, zuschreiben, in Analogie mit den Estern anderer α,β -ungesättigten Säuren, hauptsächlich Tetrahydrophthalsäure, welche sich der weiteren Hydrierung gegenüber als beständig erweisen.

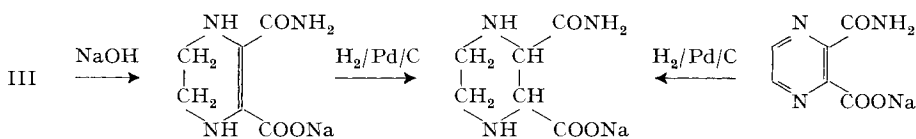


Nach diesen Autoren ist eine Doppelbindung in einem partiell hydrierten Pyrazinring vor der weiteren Hydrierung durch das Vorhandensein einer oder zweier veresterter Carboxylgruppen in α -Stellung geschützt. Auf diese Weise würde auch die teilweise Reduktion des Esters der Pyrazintetracarbonsäure zu NN'-Dihydroderivat erklärt. Diese Hypothese wird durch die von uns bei der Hydrierung von Estern der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure erhaltenen Resultate widerlegt. Nur in einem Fall beobachteten wir als Endprodukt ein Tetrahydropyrazin-Derivat: Hydrierung des

Imids der Pyrazin-2,3-dicarbonssäure mit Palladium-Kohle-Katalysator in Alkohol bei Atmosphärendruck lieferte uns ein intensiv rotes Tetrahydroderivat vom Smp. 217–218°, das sich bei Atmosphärendruck weder mit Palladium-Kohle noch mit PtO₂ weiter hydrieren liess. Der Vergleich der IR.-Spektren des 2,3-Pyrazindicarbonimids und dessen Tetrahydroderivats zeigte bei letzterem das Auftreten einer neuen Bande im Gebiet der NH-Streckschwingung, welche wahrscheinlich den NH-Gruppen des Tetrahydropyrazinringes zugewiesen werden kann. Auf Grund dieser Daten schlagen wir für das in Frage stehende Produkt die Formel III vor; die intensiv rote Farbe dieser Verbindung könnte durch eine betainartige Form IV erklärt werden, in Analogie zu einer Beobachtung von BALDROP, RICHARDS & RUSSEL⁴⁾, welche bei der katalytischen Reduktion von 2-Methyl-3-acetyl-chinoxalin das rotbraune NN'-Di-hydro-2-methyl-3-acetyl-chinoxalin V erhalten haben.



In verdünnter Natronlauge wird der Imidring schon in der Kälte aufgespalten, wobei sich das Natriumsalz des Tetrahydropyrazindicarbonssäure-monoamids bildet. Dieses lässt sich unter Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff glatt zum Natriumsalz des Piperazin-2,3-dicarbonssäure-monoamids hydrieren, welches auch durch direkte Hydrierung des Natriumsalzes des Pyrazindicarbonssäure-monoamids erhalten wurde:



Smp. und Misch-Smp. der aus den Natriumsalzen freigesetzten beiden Säuren stimmen überein.

Experimenteller Teil

Die Hydrierungen bei Atmosphärendruck wurden mit BAKER-Katalysatoren (meist 30–50% der Menge der zu hydrierenden Substanz) zum Teil in einer Schüttelente und zum Teil in einem Rundkolben mit Magnetrührer durchgeführt. Parallelversuche mit beiden Apparaturen ergaben, abgesehen von der grösseren Hydrierungsgeschwindigkeit in der Schüttelente, dieselben Resultate.

Die Pyrazin-2-carbonsäure und die Pyrazindicarbonssäuren können auch in konzentrierterer Lösung als hier beschrieben und unter Verwendung von nur 10% Katalysator hydriert werden; die Hydrierung verläuft dann jedoch sehr langsam. Durch Arbeiten unter Druck können die Hydrierungszeiten wesentlich verkürzt werden.

1. *Piperazin-2-carbonsäure*: 3,1 g Pyrazin-2-carbonsäure⁵⁾ wurden mit 1,6 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser gelöst und bei 50° unter Atmosphärendruck mit 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Innerhalb 90 Min. wurden ca. 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen, worauf die Hydrierung zum Stillstand kam. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen des Katalysators mit Wasser wurde die Lösung auf 12 ml eingengt. Hierauf wurden unter Kühlung 10 ml konzentrierte Salzsäure hinzugegeben. Nach längerem Stehen bei 4° wurde der Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Es wurden 4,8 g (94%) Piperazin-2-carbonsäure-dihydrochlorid vom Smp. 271–273° erhalten.

⁴⁾ J. A. BALDROP, C. G. RICHARDS & D. N. RUSSEL, J. chem. Soc. 1959, 1423.

⁵⁾ Hergestellt nach L. BERNARDI & G. LARINI, Ann. Chimica 48, 239 (1958).

Zur Reinigung wurde das Produkt in 30 ml Wasser bei 75° gelöst, filtriert, mit 3 ml konz. Salzsäure versetzt und abgekühlt: 3,5 g farblose Kristalle vom Smp. 281°.

$C_5H_{10}O_2N_2$, 2 HCl	Ber. C 29,57	H 5,96	N 13,79	Cl 34,92%
(203)	Gef. „ 29,97	„ 6,03	„ 13,68	„ 34,65%

Die freie Säure wurde durch Ionenaustausch der Lösung von 14 g Hydrochlorid in 100 ml Wasser in einer Kolonne von 2 cm Durchmesser, enthaltend 60 ml Amberlite IR 45, erhalten. Die gegenüber Phenolphthalein alkalisch reagierende Fraktion wurde gesammelt und im Vakuum eingengt. Nach Versetzen mit Äthanol kristallisierte die Piperazin-2-carbonsäure vom Smp. 271° (Zers.). Nach Sublimation bei 0,02 Torr/200° Smp. 285° (Zers.).

$C_5H_{10}O_2N_2$ (130,1)	Ber. C 46,14	H 7,74	N 21,53%	Gef. C 46,93	H 7,61	N 21,37%
---------------------------	--------------	--------	----------	--------------	--------	----------

Optische Spaltung der (±)-Piperazin-2-carbonsäure: 9,6 g (±)-Piperazincarbonsäure wurden in 50 ml heissem Wasser gelöst und mit 40 g (+)-10-Camphersulfonsäure versetzt. Die Lösung wurde mit wenig Aktivkohle entfärbt und auf 20° abgekühlt. Hierauf wurden Keime vom Dicumphersulfonat der (-)-Piperazincarbonsäure hinzugefügt. Nach 48stdg. Stehen bei 20° wurde das Produkt abfiltriert und dreimal mit insgesamt 25 ml abs. Alkohol gewaschen. Es wurden 17,7 g neutrales (+)-10-Camphersulfonat der (-)-Piperazincarbonsäure vom Smp. 263–265° (Zers.) erhalten, $[\alpha]_D^{25} = +15,2^\circ$ ($c = 5$ in Wasser). 10 g dieses Salzes, aus 8 ml Wasser umkristallisiert, ergaben 6,4 g vom Smp. 264–265° (Zers.); $[\alpha]_D^{25} = +14,83^\circ$ ($c = 6$ in Wasser). Nach weiterer Umkristallisation war $[\alpha]_D^{25} = +14,9^\circ$ ($c = 5$ in Wasser).

$C_5H_{10}O_2N_2$, 2 $C_{10}H_{16}O_4S$ (594,7)	Ber. N 4,71%	S 10,78%	Gef. N 4,88%	S 10,81%
--	--------------	----------	--------------	----------

Durch Einengen der Mutterlaugen der 1. Kristallisation auf das halbe Volumen wurden nach längerem Stehen 8,1 g Kristalle vom Smp. 278–279° (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +16,8^\circ$ ($c = 10$ in Wasser), und anschliessend weitere 7,7 g vom Smp. 272–274° (Zers.) mit $[\alpha]_D^{20} = +16,7^\circ$ ($c = 10$ in Wasser) erhalten.

Die (-)-Piperazin-2-carbonsäure wurde durch Ionenaustausch einer 2-proz. Lösung von 6,2 g ihres Dicumphersulfonats an Amberlite IR 45 erhalten. Die phenolphthaleinalkalische Fraktion wurde gesammelt und eingengt. Nach Waschen des Rückstandes mit Alkohol wurden 1,2 g (-)-Piperazin-2-carbonsäure vom Smp. 291–293° (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} = -3,9^\circ$ ($c = 6,5$ in Wasser) erhalten; Äq.-Gew. (potentiometrische Titration an der Glaselektrode) 128,5. Die (+)-Piperazin-2-carbonsäure wurde in analoger Weise aus dem aus den Mutterlaugen kristallisierten Dicumphersulfonat erhalten. Smp. 281–282° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +3,9^\circ$ ($c = 6$ in Wasser).

2. *Piperazin-2,3-dicarbonsäure:* 5,2 g Monokaliumsalz der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure⁶⁾ wurden mit 1,6 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser gelöst und unter Zusatz von 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle bei 50° hydriert. Innerhalb 1 Std. wurden ca. 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen, die Lösung im Vakuum auf 50 ml eingengt und mit Salpetersäure auf pH 3,8 angesäuert. Die ausgefallene Piperazin-2,3-dicarbonsäure wurde nach 1 Std. abfiltriert und durch Lösen in 50 ml 6-proz. Kalilauge und erneutes Fällen mit Salpetersäure gereinigt: 3,6 g (83%) vom Smp. 276° (Zers.); nach Umkristallisation aus Wasser Smp. 291° (Zers.). In den üblichen Lösungsmitteln unlöslich.

$C_6H_{10}O_4N_2$, H_2O	Ber. C 37,50	H 6,29	N 14,58%
(192,17)	Gef. „ 37,82	„ 6,55	„ 14,87%

Piperazin-2,3-dicarbonsäure-dihydrochlorid, Smp. 235–236° (Zers.).

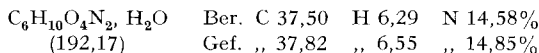
$C_6H_{10}O_2N_2$, 2 HCl	Ber. C 29,26	H 4,90	N 11,34	Cl 28,70%
(247,1)	Gef. „ 29,46	„ 4,89	„ 11,74	„ 28,90%

Optische Spaltung der (±)-Piperazin-2,3-dicarbonsäure: 10,5 g Piperazin-2,3-dicarbonsäure und 80 g (+)-10-Camphersulfonsäure wurden in der Wärme in 70 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 0,5 g Aktivkohle entfärbt. Nach Impfen mit wenigen Kristallen des (+)-Camphersulfonats der (+)-Piperazin-2,3-dicarbonsäure und Stehenlassen kristallisierten 13,4 g Monocamphersulfonat, welches nach Waschen mit Alkohol bei 233° (Zers.) schmolz und ein $[\alpha]_D^{22} = +14,08^\circ$ ($c = 6$ in Wasser) aufwies.

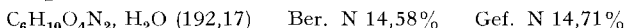
$C_6H_{10}O_4N_2$, $C_{10}H_{16}O_4S$	Ber. C 47,28	H 6,45	N 6,89	S 7,89%
(406,45)	Gef. „ 47,43	„ 6,48	„ 7,08	„ 7,40%

⁶⁾ Die Pyrazin-2,3-dicarbonsäure wurde nach Org. Synth. 30, 86 hergestellt. Zur Reinigung wurde sie in das Monokaliumsalz übergeführt und dieses aus Wasser umkristallisiert.

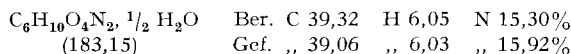
10 g dieses Camphersulfonats wurden mit 1,4 g NaOH in 50 ml Wasser gelöst, mit etwas Kohle entfärbt und durch Ansäuern mit Salpetersäure auf pH 3,8 gefällt: 2,8 g (+)-Piperazin-2,3-dicarbonsäure in glänzenden Nadelchen von Smp. 296° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +0,32^\circ$ ($c = 21$ in 1N NH_4OH).



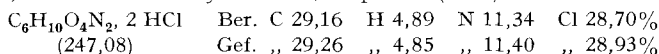
Aus den Mutterlaugen des Monocampfersulfonats der rechtsdrehenden Form wurde durch Ansäuern mit Salpetersäure auf pH 3,8 die linksdrehende Form erhalten, welche durch Umfällen aus der Lösung des Natriumsalzes gereinigt wurde: 2,5 g (-)-Piperazin-2,3-dicarbonsäure, Smp. 296° (Zers.) $[\alpha]_D^{20} = -0,29^\circ$ ($c = 20$ in 1N NH_4OH).



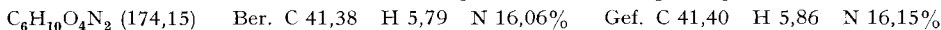
3. *Piperazin-2,5-dicarbonsäure*: 4,5 g Dimethylester der Pyrazin-2,5-dicarbonsäure⁷⁾ wurden 2 Std. mit 3,4 g Kaliumhydroxyd in 150 ml Wasser auf 80° erhitzt. Die Rücktitration der Kalilauge in einem Teil der Lösung ergab einen KOH-Verbrauch von 98,2% d. Th. Nach Abkühlen der Lösung wurde mit 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle versetzt und unter gleichen Bedingungen, wie für die Pyrazin-2,3-dicarbonsäure beschrieben, hydriert. Die Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff erforderte ca. 6 Std. Durch Ansäuern auf pH 3,9 wurden 3,8 g (93%) Piperazin-2,5-dicarbonsäure vom Smp. 205–307° erhalten.



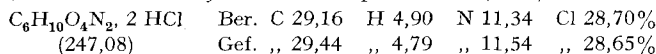
Piperazin-2,5-dicarbonsäure-dihydrochlorid, Smp. 278° (Zers.).



4. *Piperazin-2,6-dicarbonsäure*: 5,2 g Pyrazin-2,6-dicarbonsäure-dihydrat⁷⁾ wurden mit 3,3 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser gelöst und nach Zusatz von 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle unter den gleichen Bedingungen wie die Pyrazin-2,3-dicarbonsäure hydriert. Die Hydrierung erforderte ca. 90 Min. Nach Einengen auf 35 ml und Ansäuern auf pH 3,7 mit Salpetersäure 1:1 wurden 4,2 g (96%) Piperazin-2,6-dicarbonsäure vom Smp. 305–306° (Zers.) erhalten. Das Produkt wurde durch Umfällen aus der Lösung des Kaliumsalzes gereinigt.



Piperazin-2,6-dicarbonsäure-dihydrochlorid, Smp. 242–243° (Zers.).



5. *Hydrierung des Methyl- und des Äthylesters der Pyrazin-2-carbonsäure*: je 2,8 g Methylester der Pyrazin-2-carbonsäure⁸⁾ wurden in 40 ml abs. Alkohol mit 0,3 g 10-proz. Palladiumkohle bei Atmosphärendruck und Raumtemperatur hydriert. Die Wasserstoffabsorption (2 Versuche) war nach Aufnahme von ca. 2 Mol. Wasserstoff innerhalb 3 Std. beendet. Ein Zusatz von frischem Katalysator am Ende der Wasserstoffaufnahme bewirkte keinen vermehrten Wasserstoffverbrauch. Die gleiche Wasserstoffaufnahme wurde auch bei Verwendung von 40 ml Aceton als Lösungsmittel und mit 0,3 g Pt-Katalysator nach ADAMS in 40 ml Alkohol beobachtet.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung mit 4,6 g Pikrinsäure versetzt. Nach einigem Stehen schied sich etwas Öl ab. Davon wurde abdekantiert, worauf nach Zusatz von 200 ml Alkohol 4,5 g Pikrat vom Smp. 156–158° erhalten wurden. Nach Umkristallisieren aus Methanol, Smp. 161°. Die Versuche, aus dem Pikrat die basische Komponente freizusetzen, haben immer zu harzigen Produkten geführt. Das Pikrat wurde nicht näher untersucht.

Die Hydrierung des Äthylesters⁹⁾ ergab die gleiche Wasserstoffaufnahme wie bei dem Methylester. Das aus der hydrierten Lösung des Äthylesters isolierte Pikrat war laut Smp. und Misch.-Smp. mit dem aus der Hydrierung des Methylesters herrührenden Produkt identisch.

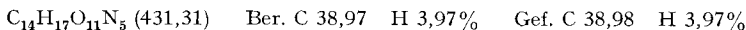
⁷⁾ Hergestellt nach H. I. X. MAGER & W. BEHREND, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 77, 827 (1958).

⁸⁾ Hergestellt nach S. A. HALL & P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 62, 664 (1940).

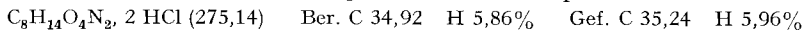
⁹⁾ Der Äthylester der Pyrazin-2-carbonsäure, welcher in der Literatur nicht beschrieben ist, wurde analog dem Methylester hergestellt. Sdp. 120–122°/6 Torr; Smp. 49° nach Umkristallisieren aus Petroläther.

6. *Piperazin-2,3-dicarbonsäure-dimethylester*: 3,9 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-dimethylester¹⁰⁾, wurden in 40 ml absolutem Äthanol in Gegenwart von 0,4 g 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Innerhalb 3 Std. wurden ca. 85% der für die vollständige Hydrierung des Pyrazinringes erforderlichen Wasserstoffmenge aufgenommen. Wiederholte Versuche, auch mit Aceton als Lösungsmittel und mit Platin-Katalysator nach ADAMS, ergaben immer die gleiche Wasserstoffaufnahme und jeweils das gleiche Pikrat.

Nach Abfiltrieren des Katalysators wurden 4,6 g Pikrinsäure unter Rühren zur Lösung gefügt. Nach kurzer Zeit schied sich 4,4 g Pikrat vom Smp. 180–182° ab. Durch Umkristallisieren aus Methanol wurden 3,7 g vom Smp. 190° erhalten. Nach zwei weiteren Kristallisationen Smp. konstant bei 192°.



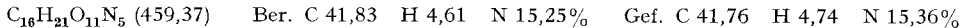
1 g dieses Pikrats wurde in 20 ml Methanol aufgeschlämmt und in der Kälte mit 5 ml basischem Ionenaustauscher (Castel 300) versetzt. Im Verlauf einiger Std. absorbierte der Ionenaustauscher die gesamte Pikrinsäure. Es wurde vom Austauscher abfiltriert und auf 4 ml eingengt. Nach Zugabe von 4 ml mit HCl gesättigtem Methanol und dann von 100 ml Äthyläther schied sich das Dihydrochlorid des Piperazin-2,3-dicarbonsäure-dimethylesters ab, welches nach 24 Std. abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen wurde. Smp. 199°.



Durch Verseifen des Ester-dihydrochlorids mit 5-proz. Natronlauge in der Wärme und nachfolgendes Ansäuern mit Salpetersäure auf pH 3,8 wurde Piperazin-2,3-dicarbonsäure vom Smp. 281° erhalten.

7. *Piperazin-2,3-dicarbonsäure-diäthylester*: 4,48 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-diäthylester¹¹⁾ wurden in 60 ml Äthanol in Gegenwart von 0,5 g 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Hydrierungsgeschwindigkeit und Wasserstoffaufnahme waren praktisch gleich wie beim Methylester. Bei Verwendung von 0,5 g Platin-Katalysator nach ADAMS und bei Ersatz von Alkohol durch Aceton als Lösungsmittel wurden praktisch die gleichen Resultate erhalten.

Nach Zusatz von 4,6 g Pikrinsäure zur alkoholischen Hydrierlösung wurden 4,8 g eines Pikrates vom Smp. 174° erhalten; nach zwei Kristallisationen aus Äthanol Smp. 182°.



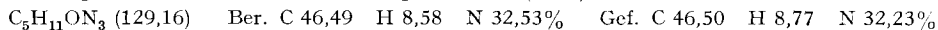
2 g Pikrat wurden in 35 ml Alkohol aufgeschlämmt und mit 10 ml basischem Austauschharz (Castel 300) behandelt. Nach Absorption der Pikrinsäure wurde abfiltriert und der Alkohol verdampft. Der wachsartige Rückstand wurde aus 5 ml Ligroin (Sdp. 40–70°) umkristallisiert; 0,5 g Piperazin-2,3-dicarbonsäure-äthylester, Smp. 55°.



Der Ester wurde auch direkt aus der hydrierten Lösung erhalten, indem diese im Vakuum zur Trockne verdampft und hierauf mit viel Ligroin extrahiert wurde. Nach Einengen der Lösung bis zur beginnenden Trübung und Filtration über Aktivkohle kristallisierte daraus der Diäthylester (Smp. 52–54°); nach einmaligem Umkristallisieren Smp. 55°.

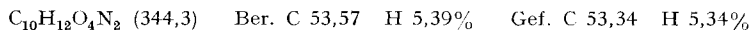
0,5 g Diäthylester wurden auf dem Wasserbad 30 Min. mit 20 ml 5-proz. Natronlauge verseift. Nach Abkühlen und Ansäuern mit HCl auf pH 3,8 wurden 0,3 g Piperazin-2,3-dicarbonsäure vom Smp. 287° erhalten.

8. *Amide und Imide*. – *Piperazin-2-carbonsäureamid*: 3,1 g Pyrazincarbonsäureamid wurden in 200 ml abs. Alkohol bei 50° und Atmosphärendruck in Gegenwart von 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle hydriert, wobei 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach Abfiltrieren und Nachwaschen des Katalysators wurde auf 15 ml eingengt. Nach Abkühlen schied sich 1,8 g Piperazin-2-carbonsäureamid vom Smp. 134–136° (Zers.) ab. Die Mutterlaugen wurden auf die Hälfte eingengt und gaben bei Zusatz von 4 ml konz. Salzsäure noch 1,3 g Amid-dihydrochlorid vom Smp. 130–131° (Zers.), entsprechend einer Totalausbeute an Amid von 83%. – Aus abs. Alkohol gab das Amid Kristalle vom Smp. 143–144° (Zers.).



¹⁰⁾ I. A. SOLOMONS & P. E. SPOERRI, J. Amer. chem. Soc. 75, 679 (1953).

¹¹⁾ Herstellung analog dem Dimethylester. Sdp. 138–140°/2 Torr.



Das *Dihydrochlorid* des Amids schmolz nach Lösen in der minimalen Menge Wasser und Fällen mit Alkohol bei 132–134°.

$C_5H_{11}ON_3$, 2 HCl, H_2O Ber. C 27,28 H 6,87 N 19,09 Cl 32,22% Äq.-Gew. 220,11
Gef. „ 27,71 „ 7,09 „ 19,33 „ 32,18% „ (Tit.) 219

Piperazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid: 4,15 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid¹²⁾ wurden mit 1,15 g Kaliumhydroxyd in 200 ml Wasser gelöst und mit 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle bei 50° und Atmosphärendruck hydriert. Im Verlauf einer Std. wurden 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung auf 50 ml eingeeengt, mit Salpetersäure auf pH 6 eingestellt und mit der gleichen Menge Alkohol versetzt. Nach längerem Stehen im Kühlschrank wurden 3,5 g (74%) Piperazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid vom Smp. 189–190° erhalten.

$C_6H_{11}O_3N_3$, H_2O (191,18) Ber. C 37,69 H 6,85 N 21,98% Gef. C 37,53 H 6,91 N 21,73%

Piperazin-2,3-dicarbonsäure-diamid: 4,2 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-diamid wurden in 200 ml abs. Alkohol und 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle bei 50° und Atmosphärendruck hydriert. Innerhalb von 2 Std. wurden 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Nach Zusatz von 20 ml Wasser wurde zum Sieden erhitzt und hierauf vom Katalysator abfiltriert. Nach Stehen über Nacht schieden sich 3,8 g Kristalle vom Smp. 198–200° (Zers.) ab. Aus 90-proz. Alkohol, Smp. 204–208° (Zers.).

$C_6H_{12}N_4O_2$, H_2O (190,20) Ber. C 37,89 H 7,42 N 29,46% Gef. C 37,49 H 7,51 N 29,00%

Tetrahydropyrazin-2,3-dicarbonsäure-imid: 5 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-imid wurden in 200 ml Alkohol in Gegenwart von 1,5 g 10-proz. Palladiumkohle bei 50° und Raumtemp. hydriert. Nach wenigen Min. kam die Hydrierung nach Aufnahme von ca. 2 Mol. Wasserstoff zum Stillstand. Die hydrierte Lösung war intensiv rot gefärbt. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde auf 70 ml eingeeengt. Nach Abkühlen und längerem Stehen kristallisierten 2,6 g (50%) Tetrahydropyrazin-2,3-dicarbonsäure-imid in intensiv roten Schuppen vom Smp. 212–215° (Zers.). Durch Kristallisation aus abs. Alkohol rote Schuppen vom Smp. 217–218° (Zers.). IR.-Spektrum (in Vaseline); NH: 2,92 und 3,5 μ ; CO: 5,99 μ .

$C_6H_7O_2N_3$ (153,14) Ber. C 47,05 H 4,61 N 27,44% Gef. C 47,10 H 4,81 N 27,27%

Das Produkt nahm weder bei 20° noch bei 50° mit Palladiumkohle oder mit Platin-Katalysator nach ADAMS weiteren Wasserstoff auf.

Piperazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid aus Tetrahydropyrazin-2,3-dicarbonsäure-imid: 1,53 g Tetrahydropyrazin-2,3-dicarbonsäure-imid wurden in 120 ml Wasser gelöst und mit 0,6 g Kaliumhydroxyd versetzt. Hierauf wurde mit 0,7 g 10-proz. Palladiumkohle versetzt und bei Raumtemp. und Atmosphärendruck hydriert. Die Lösung färbte sich grün und nahm im Verlauf von 8 Std. 1 Mol. Wasserstoff auf. Die am Ende der Hydrierung farblose Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert, im Vakuum auf 40 ml eingeeengt und mit Salpetersäure 1:1 auf pH 6 eingestellt. Nach Hinzufügen von 60 ml Alkohol wurde 1,04 g Piperazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid, Smp. 187–188° (Zers.), erhalten; Misch.-Smp. mit dem durch direkte Hydrierung von Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-monoamid erhaltenen Amid ohne Erniedrigung.

ZUSAMMENFASSUNG

Die katalytische Hydrierung der Pyrazin-2-carbonsäure, der 3 isomeren 2,3-, 2,5- und 2,6-Dicarbonsäuren und des Monoamids der Pyrazin-2,3-dicarbonsäure in wässriger Lösung, sowie des Pyrazin-2-carbonsäure-amids, des Pyrazin-2,3-dicar-

¹²⁾ Hergestellt durch partielle Verseifung von 10 g Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-diamid, gelöst in 140 ml siedendem Wasser, mit 20 ml 3N NaOH 3 Std. bei Siedetemp. Nach Fällen mit 3N Salzsäure und Abkühlen wurden 8,5 g vom Smp. 168–170° erhalten. Nach Umkristallisieren aus Wasser, Smp. 170–171°.

$C_6H_5N_3O_3$ (167,06) Ber. C 43,10 H 3,02 N 25,15% Gef. C 42,97 H 3,10 N 25,13%

bonsäure-diamids und der Dimethyl- und Diäthylester der Pyrazin-2,3-dicarbon-säure in Alkohol wird beschrieben; sie führte meist zu Piperazinen, d. h. Hexahydro-derivaten. Die Hydrierung des Pyrazin-2,3-dicarbon-säure-imids lieferte ein intensiv rotes Tetrahydroderivat. – Die erhaltenen Piperazin-2-carbonsäure und Piperazin-2,3-dicarbon-säure wurden in die optischen Antipoden gespalten.

Institut für allgemeine Chemie der Universität Pavia und
Forschungsabteilung der BRACCO INDUSTRIA CHIMICA, Mailand

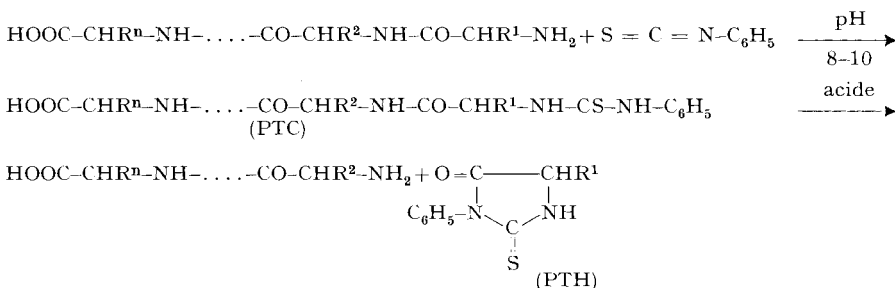
118. Etude de structures peptidiques à l'aide du phénylisothiocyanate-[³⁵S]

par **Emile Cherbuliez, Br. Baehler, M. C. Lebeau, A. R. Sussmann**
et **J. Rabinowitz**

(29 III 60)

Les méthodes chimiques permettant de déterminer la séquence des acides aminés d'un polypeptide peuvent être classées en deux catégories selon que le peptide est attaqué du côté de la fonction amino terminale ou du côté de la fonction carboxyle terminale. L'attaque de la fonction carboxyle nécessite le blocage préalable de la fonction amino terminale et ne se fait pas avec un très bon rendement¹⁾.

Il nous a donc paru plus intéressant d'appliquer la méthode d'EDMAN²⁾, qui consiste à attaquer la fonction amino par l'isothiocyanate de phényle. On obtient ainsi, en premier lieu, en milieu légèrement alcalin, un phénylthiocarbamyl-peptide (PTC), qui sous l'influence d'un acide (HCl p. ex.) se scinde en une phénylthiohydantoïne substituée (PTH) et en un fragment polypeptidique raccourci, ayant perdu l'acide aminé N-terminal.



Cette méthode permet d'obtenir souvent de bons rendements, presque quantitatifs quelquefois.

La PTH ainsi obtenue, qui contient l'acide aminé N-terminal du peptide, peut être identifiée directement par chromatographie sur papier³⁾. Le polypeptide rac-

¹⁾ G. W. KENNER, H. G. KHORANA & R. J. STEDMAN, *J. chem. Soc.* 1953, 673.

²⁾ P. EDMAN, *Acta chem. scand.* 4, 283 (1950).

³⁾ J. SJÖQUIST, *Acta chem. scand.* 7, 447 (1953).