

Synthesen von Heterocyclen, 80. Mitt.:

Über ein durch H-Brücken stabilisiertes 2,5-Dihydropyrazin

Von

Th. Kappe, K. Burdeska und E. Ziegler

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 21. Oktober 1965)

3-Amino-4-hydroxycoumarin (**4**), welches durch katalyt. Reduktion von 3-Phenylazo-4-hydroxycoumarin (**1**) in 92proz. Ausb. zugänglich ist, wird beim Erhitzen mit 2n-NaOH in 3,6-Bis-(2-hydroxyphenyl)-2,5-dihydropyrazin (**10**) übergeführt. Die Dehydrierung von **10** mit Pd liefert das entsprechende Pyrazin **14**, das auch aus dem o-Hydroxyphenylglyoxal-phenylhydrazon (**13**) gewonnen werden kann. Die Reduktion von **10** mit Na/Butanol führt zum Piperazin **18**, die Reaktion mit Ac₂O zum 1,4-Dihydropyrazinderivat **17**.

3-Amino-4-hydroxycoumarin (**4**), obtained in 92% yield by the catalytic hydrogenation of 3-phenylazo-4-hydroxycoumarin (**1**), is readily converted by refluxing in 2N-NaOH to 3,6-bis-(2-hydroxyphenyl)-2,5-dihydropyrazine (**10**). The dehydrogenation of **10** with a Pd catalyst yields the corresponding pyrazine **14**, which can also be obtained from the o-hydroxyphenylglyoxal-phenylhydrazone (**13**). The reduction of **10** with sodium in butanol yields the known 2,5-bis(2-hydroxyphenyl)-piperazine (**18**); the reaction of **10** with acetic anhydride leads by isomerization to the 1,4-diacetyl-3,6-bis(2-acetoxyphenyl)-1,4-dihydropyrazine (**17**).

Die Selbstkondensation von α -Aminoketonen liefert bekanntlich 2,5-Dihydropyrazine, die durch Luftsauerstoff außerordentlich leicht zu Pyrazinen dehydriert werden^{1, 2}. Eine Isolierung von 2,5-Dihydro-

¹ I. J. Krems und P. E. Spoorri, „The Pyrazines“, Chem. Rev. **40**, 279 (1947).

² Y. T. Pratt, „The Pyrazines and Piperazines“ in R. C. Elderfield, „Heterocyclic Compounds“ Vol. **6**, S. 408 ff.

pyrazinderivaten, die nicht an einem C-Atom disubstituiert sind, ist nur unter Sauerstoffausschluß möglich und daher bloß an wenigen Beispielen durchgeführt worden³⁻⁵. Im Gegensatz hierzu haben wir nun gefunden, daß das 3,6-Bis-(2-hydroxyphenyl)-2,5-dihydropyrazin (**10**) sehr beständig ist.

Das als Ausgangsprodukt für die Synthese des Dihydropyrazins **10** dienende 3-Amino-4-hydroxycumarin⁶⁻⁸ (**4**) konnte bisher lediglich in schlechten Ausbeuten (20—60% d. Th.) durch Reduktion des 3-Nitroso- bzw. 3-Nitro-4-hydroxycumarins dargestellt werden. Die katalytische Hydrierung des leicht zugänglichen 3-Phenylazo-4-hydroxycumarins (**1**)⁹ mit Pd-Aktivkohle in kaltem Eisessig liefert **4** dagegen in über 90proz. Ausbeute.

Wegen geringer Löslichkeit wurde die Hydrierung des 6,8-Dimethyl-(**2**) und des 6-Methyl-3-phenylazo-4-hydroxycumarins (**3**)¹⁰ in heißem Eisessig durchgeführt. Im Falle des Dimethylderivates verringerte sich dadurch die Ausbeute an freiem 3-Amino-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarin (**5**)¹¹ auf 79% d. Th., daneben wurden 15% d. Th. des N-Acetylderivates **6** gefunden. Bei der Reduktion des 6-Methylderivates **3** konnte kein freies 3-Amino-4-hydroxy-6-methylcumarin isoliert werden. Die Hydrierung in Eisessig ergab nur eine geringe Menge der N-Acetylverbindung **7**, Hauptprodukt (80% d. Th.) der Reaktion war das Bis-[4-hydroxy-6-methylcumarinyl-(**3**)]-amin (**8**); die Durchführung der Reduktion in Essigester lieferte ausschließlich das sekundäre Amin **8**.

Beim Erhitzen des 3-Amino-4-hydroxycumarins (**4**) in 2n-NaOH bildet sich in 85proz. Ausbeute das 3,6-Bis-(2-hydroxyphenyl)-2,5-dihydropyrazin (**10**). Erster Schritt dieser Reaktion muß die Öffnung des Lactonringes zum Anion der α -Amino- β -keto-carbonsäure **9** sein, die dann unter Eigenkondensation und Verlust von CO₂ **10** bildet. Die 3-Acetamino-4-hydroxycumarine **6** und **7** lassen sich ebenfalls zu den entsprechenden methylsubstituierten Verbindungen **11** und **12** umsetzen. Die Beständigkeit dieser intensiv gelb gefärbten Dihydropyrazine, welche in verd. NaOH schwer löslich sind, läßt sich nur durch das Auftreten starker intramolekularer Wasserstoffbrücken erklären.

Von Neber¹² wird auch das 3,6-Dimethyl-2,5-bis(2-nitrophenyl)-2,5-dihydropyrazin als relativ beständig gegen Oxydation durch Luftsauerstoff

³ S. Gabriel, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 1127 (1908).

⁴ K. Rüdtenburg, Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 3555 (1913).

⁵ G. Muller, G. Amiard und J. Mathieu, Bull. Soc. chim. France **1949**, 533.

⁶ F. Arndt, L. Loewe, R. Ün und E. Ayça, Chem. Ber. **84**, 319 (1951).

⁷ J. Klosa, Pharmazie **8**, 221 (1953).

⁸ L. Reppel und W. Schmollack, Arch. Pharm. **296**, 365 (1963).

⁹ C. F. Huebner und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 99 (1945).

¹⁰ E. Ziegler, E. Nölken und K. Burdeska, Mh. Chem. **93**, 713 (1962).

¹¹ E. Ziegler und H. Maier, Mh. Chem. **89**, 149 (1958).

¹² P. W. Neber und A. v. Friedolsheim, Ann. Chem. **449**, 109 (1926).

beschrieben. Die Verbindung soll bei der Einwirkung von Acetyl- bzw. Benzoylchlorid in die entsprechenden Acylderivate des 1,4-Dihydropyrazins übergehen. Höchstwahrscheinlich liegt aber die nicht acylierte Substanz bereits als ein Wasserstoffbrücken-stabilisiertes 1,4-Dihydropyrazin vor. Auf die leichte Isomerisierung von 2,5- und 2,3-Dihydropyrazinen zu 1,4-Dihydropyrazinen wird weiter unten noch eingegangen.

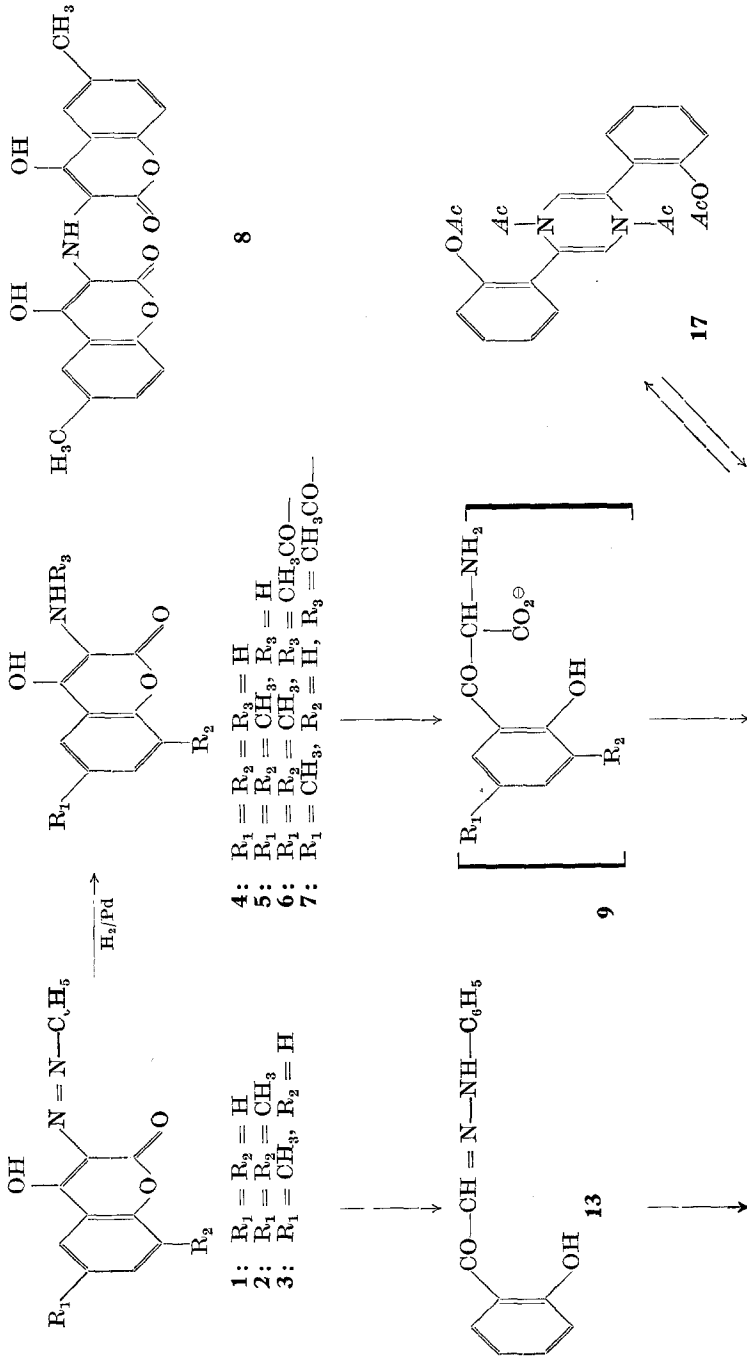
Das Dihydropyrazin **10** wurde bereits 1910 von *Tutin*¹³ aus o-Hydroxy- ω -aminoacetophenon-Hydrojodid durch Einwirkung von Alkali gewonnen. Auf Grund der damals gerade bekannt gewordenen Untersuchungen von *Gabriel*³ über die Oxydationsempfindlichkeit der Dihydropyrazine formulierte *Tutin* die Verbindung als Pyrazin **14**. 1945 wurde **10** von *Huebner* und *Link*⁹ ebenfalls aus einem, allerdings auf anderem Wege gewonnenen, o-Hydroxy- ω -aminoacetophenon-Salz hergestellt. Offenbar ohne Kenntnis der Unbeständigkeit von Dihydropyrazinen und ohne Kenntnis der Arbeit von *Tutin* bezeichneten sie die erhaltene Substanz, ohne einen Strukturbeweis zu erbringen, richtig als 2,5-Dihydropyrazin **10**.

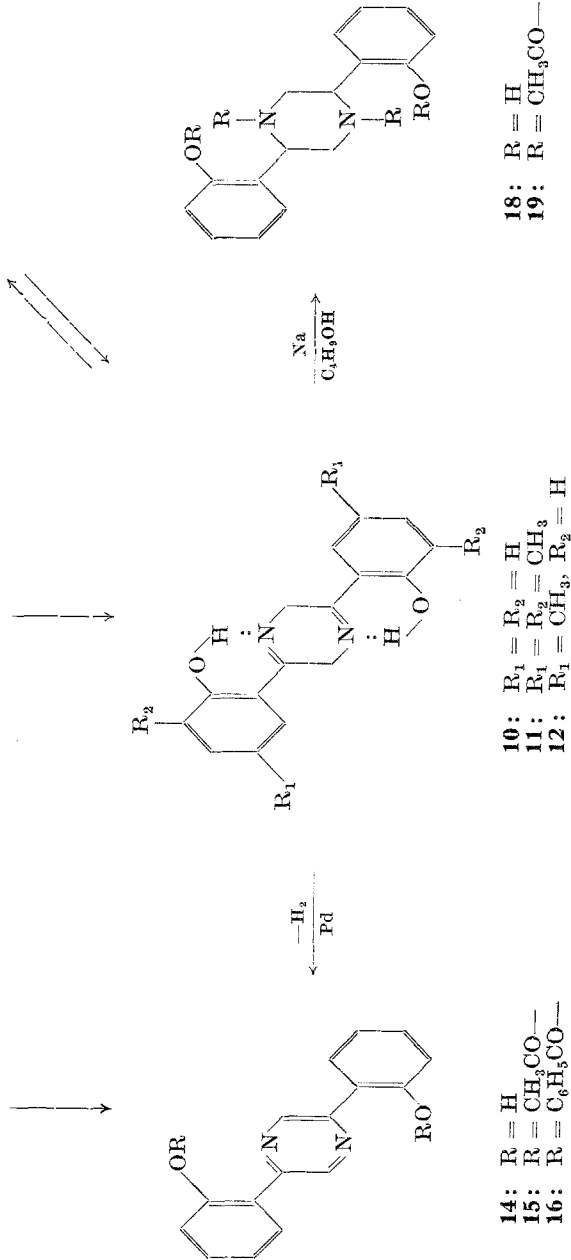
Die 2,5-Dihydropyrazine **10**–**12** lassen sich normal unzersetzt aus Toluol oder Xylol umkristallisieren. Setzt man aber der heißen Lösung von **10** in Toluol Pd auf Aktivkohle zu, so findet quantitative Dehydrierung zum 2,5-Bis-(2-hydroxyphenyl)-pyrazin (**14**) statt. Diese Verbindung kann auch durch katalytische Hydrierung des leicht aus **1** zugänglichen o-Hydroxyphenylglyoxal-phenylhydrazons (**13**)¹⁰ in Eisessig erhalten werden. Es ist anzunehmen, daß **13** dabei zunächst zum o-Hydroxy- ω -aminoacetophenon hydriert wird, welches dann bekanntlich^{9, 13} zum 2,5-Dihydropyrazin **10** kondensiert. Ein Versuch hat gezeigt, daß **10** in Eisessig — selbst unter Wasserstoffatmosphäre — am Pd-Katalysator zu **14** dehydriert wird. Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von **14** besteht in der Reduktion von **13** mit SnCl₂/HCl mit anschließender Alkalibehandlung. Auch diese Reaktion wird über das Dihydropyrazin **10** verlaufen, für dessen Dehydrierung in diesem Falle die entstandenen Sn^{IV}-Ionen verantwortlich sein dürften.

Das Pyrazin **14** unterscheidet sich weder in Farbe, Kristallform und Löslichkeitseigenschaften noch im Schmelzpunkt wesentlich vom Dihydropyrazin **10**. Dagegen sind die UV-Spektren in Dioxan verschieden: **14**, λ_{\max} 373 nm (log ϵ 4,39), 292 nm (log ϵ 4,32); **10**, λ_{\max} 323 nm (log ϵ 4,08), 255 nm (log ϵ 4,32). Auch die IR-Spektren unterscheiden sich deutlich. In Abb. 1 wurde außerdem das IR-Spektrum des entsprechenden Piperazins **18** aufgenommen, wodurch die Strukturmerkmale des Pyrazin- und des 2,5-Dihydropyrazin-Ringes erkennbar werden. Sowohl *Tutin*¹³ als auch *Huebner* und *Link*⁹ erwähnen die leuchtend rote Farbe, die ihre Substanz in konz. HCl annimmt. Wie wir fanden, unterscheidet sich **14**, welches beim Übergießen mit konz. HCl eine braun-violette Farbe zeigt, auch hierin deutlich von **10**.

Die Acylierung des gelben Pyrazins **14** ergibt die Diacetyl- (**15**) und die Dibenzoylverbindung (**16**). Diese Körper sind, ebenso wie das unsubstituierte 2,5-Diphenylpyrazin^{3, 13}, farblos. **16** erwies sich übrigens als identisch mit einem von *Tutin*¹³ aus **10** mit Benzoylchlorid in Pyridin erhaltenen und

¹³ *F. Tutin*, J. Chem. Soc. **97**, 2518 (1910).





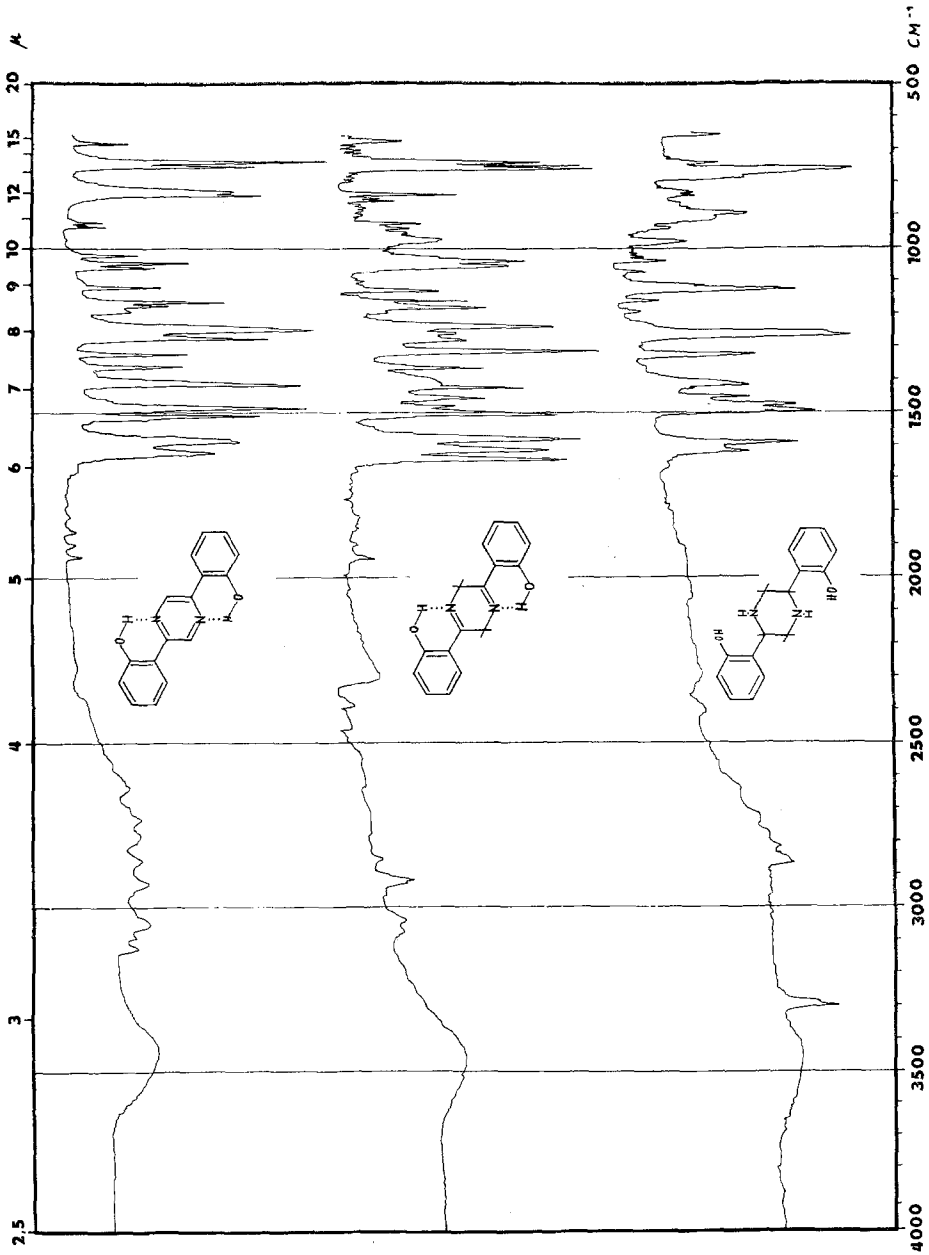


Abb. 1. IR-Spektren von 10, 14 und 18 in KBr.

in diesem Falle richtig als Pyrazin formulierten Produkt. Diese Bildung des Pyrazinderivates aus dem Dihydropyrazin **10** zeigt sehr deutlich die Bedeutung der H-Brücken für die Beständigkeit der Dihydropyrazine **10–12**:

sobald die H-Brücken durch eine O-Acylierung aufgebrochen werden, tritt die übliche Oxydationsempfindlichkeit der Dihydropyrazine zu Tage.

Erhitzt man jedoch das 2,5-Dihydropyrazin **10** unter N₂ mit Acetanhydrid, so erhält man eine Tetraacetylverbindung, für die nur die Struktur des 1,4-Dihydropyrazins **17** in Betracht kommt. Das IR-Spektrum in CH₂Cl₂ zeigt bei 5,66 μ die C=O-Bande der O-Acetylgruppen und bei 6,00 μ die der N-Acetylgruppen. Das NMR-Spektrum in CDCl₃ gibt ein Multiplett bei $\tau = 2,4\text{--}3,1$ ppm, relative Intensität ca. 10 (8 aromat. + 2 olefin. H) und zwei Singulets bei $\tau = 7,74$ ppm, relat. Intens. ca. 6 (O-Acetyl-H) sowie bei $\tau = 8,23$ ppm, relat. Intens. ca. 6 (N-Acetyl-H). Diese Isomerisierung eines 2,5-Dihydropyrazins in ein 1,4-Dihydroderivat findet ihre Parallele in dem früher zitierten Beispiel von *Neber*¹⁰. Auch 2,3-Dihydropyrazine können sich offenbar zur 1,4-Dihydroverbindung isomerisieren. So fanden *Mason* und *Dryfoos*¹⁴ die Bildung von 1,4-Dibenzoyl-5,6-diphenyl-1,4-dihydropyrazin bei der Einwirkung von Benzoesäureanhydrid auf 5,6-Diphenyl-2,3-dihydropyrazin.

Die alkalische Verseifung des 1,4-Dihydropyrazins **17** bei Sauerstoffausschluß liefert unter Abspaltung der Acetylgruppen und erneuter Wanderung der Doppelbindungen das 2,5-Dihydropyrazin **10** zurück. Dadurch wird offensichtlich, daß Isomerisierungen in der Reihe der Dihydropyrazine nicht nur durch N-Acylierung und Alkylierung bewirkt werden, sondern auch die Ausbildung von H-Brücken bei bestimmter Lage der Doppelbindungen die treibende Kraft sein kann.

Mit metall. Na in siedendem n-Butanol wird das 2,5-Dihydropyrazin **10** in 80proz. Ausbeute zum 2,5-Bis-(2-hydroxyphenyl)-piperazin **18** hydriert. Beim Erhitzen von **18** mit Acetanhydrid erhält man das Tetraacetylderivat **19**. Versuche, diese Verbindung durch katalytische Hydrierung von **17** zu gewinnen, blieben erfolglos. Sowohl **18** als auch **19** erwiesen sich als identisch mit kürzlich von *Kappe* und *Armstrong*¹⁵ auf völlig anderem Wege erhaltenen Substanzen.

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung der J. R. Geigy AG, Basel, durchgeführt. Herrn Dr. R. W. Schmid (Basel) danken wir für die Aufnahme und Interpretation von IR- und NMR-Spektren. Die Aufnahme der IR-Spektren in Abb. 1 verdanken wir Herrn Dr. H. Sterk und Frä. B. Juraszovits.

Experimenteller Teil

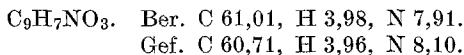
1. 3-Amino-4-hydroxycumarin (**4**)

Die Lösung von 3 g 3-Phenylazo-4-hydroxycumarin (**1**)⁹ in 450 ml Eisessig wird unter Wasserstoff mit 0,5 g 5proz. Pd/Aktivkohle bis zum Ver-

¹⁴ A. T. Mason und L. A. Dryfoos, J. Chem. Soc. **63**, 1293 (1893).

¹⁵ Th. Kappe und M. D. Armstrong, J. Org. Chem. **28**, 3554 (1963).

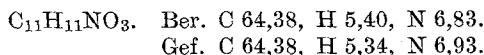
schwinden der gelben Farbe und Aufhören der H₂-Aufnahme geschüttelt. Nach dem Einengen der vom Katalysator befreiten Lösung im Vak. und Waschen des Rückstandes mit Wasser verbleiben 1,8 g (92% d. Th.) **4**; farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. 222—224° (Lit. 225°⁶, 226°⁷, 226—228°⁸).



2. *Katalytische Hydrierung des 3-Phenylazo-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarins (2)*¹⁰

a) *3-Amino-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarin (5)*

Die Hydrierung von 4 g **2** wird in Gegenwart von 0,5 g Pd/Aktivkohle in 250 ml heißem Eisessig durchgeführt. Das beim Erkalten ausfallende **5** saugt man mit dem Katalysator ab und kristallisiert aus Eisessig um. Ausb. 2,2 g (79% d. Th.), sechseckige Platten vom Schmp. 226—228° (Lit. 224—226°¹⁰).



b) *3-Acetamino-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarin (6)*

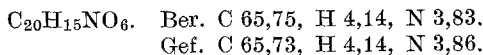
Beim Einengen des Filtrates von **5** scheiden sich 0,5 g (15% d. Th.) **6** ab. Aus Äthanol lange Nadeln vom Schmp. 229°.



3. *Bis-(4-hydroxy-6-methylcumarinyl-3)amin (8)*

a) *Durch katalyt. Hydrierung von 3 in Essigester*

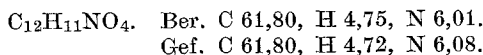
Die Lösung von 1 g 3-Phenylazo-4-hydroxy-6-methylcumarin (**3**)¹⁰ in 250 ml heißem Essigester wird nach Zusatz von 0,2 g Pd-Katalysator bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme unter H₂ geschüttelt. Man saugt das beim Erkalten ausfallende **8** mit dem Katalysator ab und kristallisiert aus Eisessig um. Ausb. 0,6 g (95% d. Th.) sekundäres Amin **8**, Schmp. 265—266°.



b) *Durch katalyt. Hydrierung von 3 in Eisessig*

4 g **3** werden in 250 ml heißem Eisessig wie üblich hydriert, das beim Erkalten anfallende Produkt mit dem Katalysator abfiltriert und durch Umkristallisation aus Eisessig von diesem getrennt. Ausb. 2,1 g (80% d. Th.) **8**; Schmp. 265—267°.

Aus dem Filtrat von **8** fallen beim Eindampfen 0,4 g (10% d. Th.) *3-Acetamino-4-hydroxy-6-methylcumarin (7)* an. Farblose Nadeln aus Äthanol. Schmp. 236—237°.



4. *3,6-Bis(2-hydroxyphenyl)-2,5-dihydropyrazin (10)*

Aus der Lösung von 5 g 3-Amino-4-hydroxycumarin (**4**) in 100 ml 2n-NaOH scheiden sich nach 1½stdg. Erhitzen unter Rückfluß 3,0 g (85% d. Th.) **10** ab.

Aus Toluol gelbe Kristalle, die bei 263—265° unter langsamer Zersetzung schmelzen. (Lit. 262—264°⁹, 259—262°¹³).

$C_{16}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 72,16, H 5,30, N 10,52.
Gef. C 72,08, H 5,32, N 10,36.

5. *3,6-Bis(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2,5-dihydropyrazin (11)*

Analog **10** durch Erhitzen von 3-Amino- (**5**) oder 3-Acetamino-4-hydroxy-6,8-dimethylcumarin (**6**) mit 2n-NaOH. Ausb. 80% d. Th. Schmp. 278°.

$C_{20}H_{22}N_2O_2$. Ber. C 74,51, H 6,88. Gef. C 74,33, H 6,65.

6. *3,6-Bis(2-hydroxy-5-methylphenyl)-2,5-dihydropyrazin (12)*

Nach 2stdg. Erhitzen von 0,5 g 3-Acetamino-4-hydroxy-6-methylcumarin (**7**) mit 25 ml 2n-NaOH erhält man 0,25 g (80% d. Th.) **12**. Aus Xylol gelbe Kristalle, Schmp. 293°.

$C_{18}H_{18}N_2O_2$. Ber. C 73,45, H 6,16. Gef. C 73,19, H 6,14.

7. *2,5-Bis(2-hydroxyphenyl)pyrazin (14)*

a) *Durch katalytische Dehydrierung des Dihydropyrazins 10*

Zur Lösung von 1 g **10** in 200 ml sied. Toluol fügt man 0,5 g 5proz. Pd/Aktivkohle und erhitzt noch 1 Stde. unter Rückfluß. Die Lösung wird vom Katalysator befreit, zur Trockene eingengt und der Rückstand aus Xylol umkristallisiert. Gelbe Plättchen, die bei 265—267° ohne Zers. schmelzen. Mischschmp. mit **10**: 261—262,5°.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 72,71, H 4,58, N 10,60.
Gef. C 72,69, H 4,57, N 10,50.

b) *Aus o-Hydroxyphenylglyoxal-phenylhydrazon (13) mit SnCl₂/HCl*

Die heiße Lösung von 4 g **13** in 150 ml Aceton wird mit einer Lösung von 10 g SnCl₂ · 2 H₂O in 80 ml Wasser und 120 ml konz. HCl versetzt und 40 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das nach Zusatz von 3n-NaOH bis zur stark alkal. Reaktion und Abdampfen des Acetons anfallende Produkt wird aus Toluol umkristallisiert. Ausb. 2,0 g (91% d. Th.) **14** vom Schmp. 265—267°.

c) *Aus 13 durch katalytische Reduktion*

Die Lösung von 2 g **13** in Eisessig wird bei Zimmertemp. mit 0,3 g Pd-Katalysator bis zur Beendigung der H₂-Aufnahme hydriert. Nach Entfernen des Eisessigs im Vak. kristallisiert man den Rückstand aus Toluol. Ausb. 0,9 g **14** (82% d. Th.); Schmp. 265—267°.

8. *2,5-Bis(2-acetoxyphenyl)-pyrazin (15)*

0,5 g **14** und 0,1 g Na-Acetat werden in 10 ml Ac₂O bis zum Verschwinden der gelben Farbe (ca. 5 Min.) unter Rückfluß erhitzt, worauf das überschüssige Ac₂O im Vak. entfernt wird. Durch Digerieren mit Wasser und Kristallisation aus Äthanol erhält man **15**; Schmp. 151—152°.

$C_{20}H_{16}N_2O_4$. Ber. N 8,04. Gef. N 8,05.

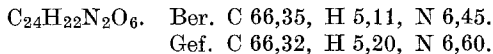
9. *2,5-Bis(2-benzoyloxyphenyl)pyrazin (16)*

Die Lösung von 0,5 g **14** versetzt man unter Kühlung mit 1,5 ml Benzoylchlorid. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. und Waschen des öligen Rückstandes mit Wasser kristallisiert **16** beim Anreiben mit Äthanol. Aus n-Butanol farblose Prismen. Schmp. 183—185°.

16 kann auf analoge Weise aus dem Dihydropyrazin **10** gewonnen werden. *Tutin*¹³ gibt für die so erhaltene Substanz einen Schmp. von 185° an, jedoch wegen Substanzmangel keine Analyse.

10. *1,4-Diacetyl-3,6-bis(2-acetoxyphenyl)-1,4-dihydropyrazin (17)*

2 g 2,5-Dihydropyrazin **10** und 0,2 g Na-Acetat werden unter N₂ mit 30 ml Essigsäureanhydrid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des überschüssigen Ac₂O kristallisiert das zurückbleibende Öl beim Anreiben mit Wasser. Farblose Prismen aus Äthanol. Schmp. 201—203°.



Durch Erhitzen von **17** (1 g) für 15 Min. mit 30 ml 2n-NaOH unter N₂ wird das 2,5-Dihydropyrazin **10** zurückgebildet. Ohne Sauerstoffausschluß entsteht ein Gemisch von **10** und **14**, wie das IR-Spektrum zeigte.

11. *2,5-Bis(2-hydroxyphenyl)piperazin (18)*

Die Mischung von 0,5 g **10** und 2,5 g Na in 50 ml n-Butanol (H₂O-Gehalt 0,2%) wird unter Rückfluß bis zur Entfärbung und vollständigen Lösung des Na zum gelinden Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. nimmt man den Rückstand mit 40 ml Wasser auf, neutralisiert mit Essigsäure und engt erneut zur Trockne ein. Das verbleibende Öl kristallisiert beim Anreiben mit verd. Äthanol. Ausb. 0,4 g (80% d. Th.) **18**; aus Butanol farblose Prismen vom Schmp. 265° (Zers.; Lit. 265°, Zers.¹⁵).

Durch kurzes Erhitzen von **18** mit Ac₂O wird auf die übliche Weise *1,4-Diacetyl-2,5-bis(2-acetoxyphenyl)piperazin (19)* erhalten. Aus Äthanol farblose Prismen; Schmp. bzw. Mischschmp. mit einer authent. Substanz¹⁵: 174—176°.