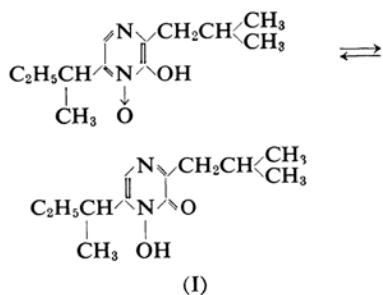


Synthese von 3,6-Disubstituierten 2-Hydroxypyrazinen

Von Mitsuo MASAKI und Masaki OHTA

(Eingegangen am 27. April, 1963)

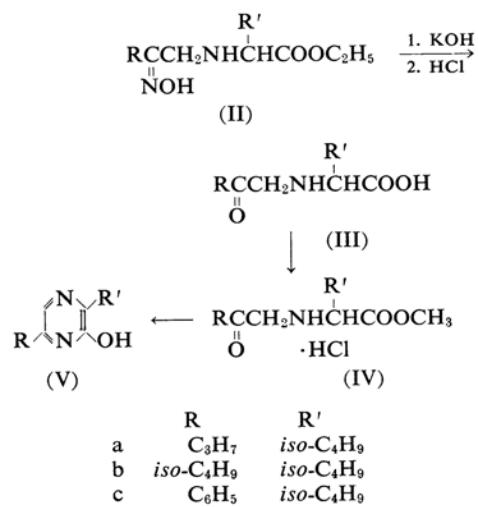
Die Untersuchungen über Aspergillsäure, ein von dem Moder, *Aspergillus flavus*,¹⁾ produziertes Antibiotikum, zogen den Schluss,²⁾ dass die Substanz 3-Isobutyl-6-*sek*.-butyl-2-hydroxypyrazin-1-oxyd oder tautomere Hydroxamsäure (I) darstellt.



Zwei Methoden zur Synthese von 2-Hydroxypyrazinen, welche an 3 und 6 Stellungen zwei ungleiche Substituenten aufweisen, sind bereits von Spring et al. berichtet worden. Die erste Synthese geht von dem aus α -Oximino-aldehyd mit α -Amino-nitril erhaltenen 3,6-disubstituierten 2-Aminopyrazin-1-oxyd aus, das bei der Reduktion mit Natriumdithionit den Deoxykörper ergibt, der durch Behandlung mit salpetriger Säure zu 3-Isobutyl-6-*sek*.-butyl-2-hydroxypyrazin umgewandelt wurde.²⁾ Die zweite Synthese beruht auf der Dehydratisierung von DL-Leucyl-DL-isoleucin-anhydrid mit Phosphorylchlorid zu 3-*sek*.-Butyl-6-isobutyl-2-hydroxypyrazin.³⁾

In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir, dass man durch die direkte Cyclisierungsreaktion zu 3,6-disubstituierten 2-Hydroxypyrazinen gelangen kann, indem man einen *N*-(2-Keto-alkyl)-amino-säure-ester (IV) mit Ammoniak in Methanol kondensiert.

Kürzlich berichteten wir,⁴⁾ dass durch die Umsetzung von α -Halo-oxim mit Aminosäure-ester in ätherischer Lösung *N*-(2-Oximino-alkyl)-amino-säure-ester (II) leicht zugänglich ist, der bei Hydrolyse mit Alkali die entsprechende Carbonsäure liefert. Verbindungen vom Typus IV lassen sich durch Verseifung



1) E. C. White und J. H. Hill, *J. Bact.*, **45**, 433 (1943).

2) G. T. Newbold, W. Sharp und F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2679. vgl. J. D. Dutcher, *J. Biol. Chem.*, **171**, 321 (1947).

3) J. J. Gallagher, G. T. Newbold, W. Sharp und F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4870.

4) M. Masaki und M. Ohta, Dieses Bulletin, **36**, 922 (1963).

der Oximinogruppe der *N*-(2-Oximino-alkyl)-aminoäuren, und durch die anschliessende Veresterung der entstandenen *N*-(2-Keto-alkyl)-aminoäure (III), erhalten.

In der Gegenwart von Benzaldehyd⁵⁾ wurde *N*-(2-Oximinopentyl)-leucin mit Salzsäure in 60 proz. Ausbeute zur *N*-(2-Keto-pentyl)-leucin (III-a) verseift, welche mit Methanol und Chlorwasserstoff *N*-(2-Keto-pentyl)-leucin-methylester-hydrochlorid (IV-a) lieferte. Dieses Ester-hydrochlorid gab durch Behandlung mit Ammoniak in Methanol bei Zimmertemperatur 3-Isobutyl-6-propyl-2-hydroxypyrazin (V-a), dessen Konstitutionsbeweis durch Elementar-Analyse und Ultraviolet-spektrum erreicht wurde. Die letzte Stufe der Synthese ist die Oxydation, die in den meisten Pyrazinsynthesen allgemein ist.

Durch dieses Verfahren konnten wir weiter 3,6-Diisobutyl-2-hydroxypyrazin ("Flavacol") (V-b)⁶⁾ und 3-Isobutyl-6-phenyl-2-hydroxypyrazin (V-c), ausgehend von den entsprechenden *N*-(2-Oximino-alkyl)-leucinen, synthetisieren.

Zur Synthese von 2-Hydroxypyrazin-1-oxyd oder tautomerer Hydroxamsäure dürfte der durch die oben erwähnte Methode zugänglich gewordene *N*-(2-Keto-alkyl)-aminoäureester (IV) als Zwischenprodukt erwartet werden.⁷⁾

Beschreibung der Versuche

***N*-(2-Keto-pentyl)-leucin (III-a).** — Eine Lösung von 2 g *N*-(2-Oximinopentyl)-leucin⁴⁾ in 20 ccm 3N Salzsäure wurde mit 2 g Benzaldehyd und 20 ccm Methanol versetzt und die klare Lösung wurde bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach 3 Tagen wurde die Lösung unter verminderterem Druck auf ca. 10 ccm eingeengt, dann 2 mal mit Äther gewaschen und mit Natriumcarbonat neutralisiert, wobei sich die Keto-aminoäure ausschied, die 2 mal mit Wasser nachgewaschen wurde. Rohausb. 1.2 g. Farblose Nadelchen vom Schmp. 184~186°C (aus Methanol).

Gef.: C, 61.27; H, 9.64; N, 6.59. Ber. für $C_{11}H_{21}O_3N$: C, 61.36; H, 9.83; N, 6.51%.

Bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf dieses Keton wurde das Oxim quantitativ erhalten.

***N*-(2-Keto-pentyl)-leucin-methylester-hydrochlorid (IV-a).** — Eine Suspension von 0.6 g III-a in 15 ccm Methanol wurde unter Durchleitung von trockenem Chlorwasserstoff 2 Stdn am Rückfluss gekocht und die erhaltene Lösung wurde über Nacht stehengelassen. Der beim Eindampfen des Lösungsmittels hinterbliebene Rückstand wurde unter verminderterem Druck über Kaliumhydroxyd getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 0.6 g. Farblose

Nadeln vom Schmp. 90~91.5°C (Sintern bei 70~74°C).

Gef.: N, 5.08. Ber. für $C_{12}H_{23}O_3N \cdot HCl$: N, 5.29%.

3-Isobutyl-6-propyl-2-hydroxypyrazin (V-a). — Eine Lösung von 0.5 g IV-a in 12 ccm Methanol sättigte man mit Ammoniak und liess die Lösung bei Zimmertemperatur stehen. Nach 2 Tagen wurde die Lösung unter verminderterem Druck eingeengt und der Rückstand wurde in Essigester mit Aktivkohle behandelt, und wieder wurde die Lösung unter verminderterem Druck abgedampft. Der ölige Rückstand wurde mit 3 N Salzsäure extrahiert, dann der Extrakt mit Aktivkohle behandelt und unter verminderterem Druck zur Trockene eingedampft. Der kristallinische Rückstand wurde mit Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser gewaschen. Rohausb. 0.3 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 136.5~137°C (aus Äthanol). UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} 2280 Å (ϵ =7400) und 3260 Å (ϵ =7400).

Gef.: C, 67.91; H, 9.00; N, 14.64. Ber. für $C_{11}H_{18}ON_2$: C, 68.00; H, 9.34; N, 14.42%.

***N*-(2-Keto-isoheptyl)-leucin (III-b).** — Eine Lösung von 3 g *N*-(2-Oximino-isoheptyl)-leucin⁴⁾ in 20 ccm 3 N Salzsäure versetzte man mit 2 g Benzaldehyd und 18 ccm Methanol, liess die erhaltene Lösung 3 Tagen bei Zimmertemperatur stehen und arbeitete dann weiter auf wie beim III-a. Rohausb. 1.9 g. Farblose Nadelchen vom Schmp. 178~179°C (aus Methanol).

Gef.: C, 62.59; H, 10.19; N, 6.05. Ber. für $C_{12}H_{23}O_3N$: C, 62.85; H, 10.11; N, 6.11%.

3,6-Diisobutyl-2-hydroxypyrazin (V-b). — Wie beim IV-a wurde 0.6 g III-b mit Methanol und Chlorwasserstoff verestert, wobei 0.7 g rohes *N*-(2-Keto-isoheptyl)-leucinmethylester-hydrochlorid (IV-b) erhalten wurde. Eine Lösung von 0.55 g IV-b vom Schmp. 114~116°C (aus Benzol-Äther) in 20 ccm Methanol wurde mit Ammoniak gesättigt und nach 2 tägigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch wie beim V-a aufgearbeitet, dabei wurde 0.25 g rohes V-b erhalten. Umkristallisierung aus Äthanol ergab farblose Kristalle vom Schmp. 149~151°C (Gef.: N, 13.33%. Lit.⁶⁾ Schmp. 144.5~147°C). UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} 2290 Å (ϵ =6700) und 3250 Å (ϵ =7400).

Salzsäuresalz von *N*-Phenacyl-leucin (III-c). — Man löste 5 g *N*-(2-Phenyl-2-oximinoäthyl)-leucin⁴⁾ in 40 ccm 3 N Salzsäure auf und liess bei Zimmertemperatur stehen. Bald fing ein farblose Niederschlag (Salzsäuresalz von III-c) sich auszuscheiden an. Nach 24 stdg. Stehen wurde der Niederschlag abgesaugt. Rohausb. 5 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 194°C (aus 3 N Salzsäure).

Gef.: C, 58.79; H, 6.91; N, 4.89. Ber. für $C_{14}H_{19}O_3N \cdot HCl$: C, 58.84; H, 7.01; N, 4.90%.

***N*-Phenacyl-leucin-methylester-hydrochlorid (IV-c).** — Eine Suspension von 0.9 g Salzsäuresalz von III-c in 20 ccm Methanol wurde wie beim IV-a aufgearbeitet. Farblose Prismen vom Schmp. 133~135°C (aus Essigester). Ausb. 0.6 g.

Gef.: N, 4.61. Ber. für $C_{15}H_{21}O_3N \cdot HCl$: N, 4.67%.

Freie Base: Leicht zersetzbare, farblose Nadeln vom Schmp. 53°C (aus Petroläther).

5) R. Fischer und T. Wieland, *Chem. Ber.*, 93, 1387 (1960).

6) G. Dunn, G. T. Newbold und F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, 1949, 2586.

7) Tatsächlich erhielten wir schon durch Behandlung des Keto-amino-ester mit Hydroxylamin eine Spur Substanz, die mit Eisenchlorid eine deutliche Farbreaktion zeigt. Wir untersuchen dies jetzt und werden bald davon Mitteilung machen.

3-Isobutyl-6-phenyl-2-hydroxypyrazin (V-c).— Man löste 0.5 g IV-c in 20 ccm Methanol auf, leitete Ammoniak bis zur Sättigung und liess dann die Lösung bei Zimmertemperatur stehen. Nach 2 Tagen wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der ölige Rückstand wurde in Essigester aufgelöst und nach der Entfernung des unlöslichen Ammoniumchlorides wurde die Lösung wieder eingedampft, inzwischen wurde ein Luftstrom durch die Lösung eingeleitet, um die Luftoxydation zu vervollständigen. Der ölige Rückstand wurde mit 6 N Salzsäure extrahiert und nach Behandlung mit Aktivkohle der Extrakt mit 2 N

Natronlauge neutralisiert, wobei sich ein brauner Niederschlag (0.16 g) ausfiel, der aus Äthanol umkristallisiert wurde. Gelbe Nadeln vom Schmp. 167~168.5°C. UV-Spektrum in Äthanol: λ_{max} 2390 Å (Schulter $\epsilon=6800$), 2500 Å ($\epsilon=8000$) und 3280 Å ($\epsilon=13000$).

Gef.: C, 73.21; H, 6.97; N, 12.21. Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ON}_2$: C, 73.65; H, 7.06; N, 12.27%.

*Laboratorium für Organische Chemie
Tokyo Institut für Technologie
Meguro-ku, Tokyo*