

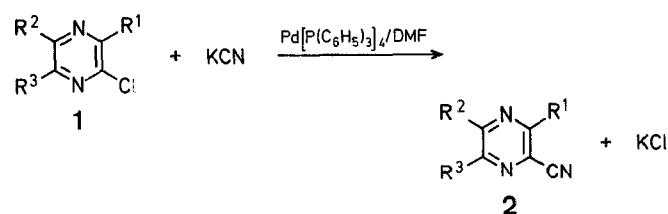
Einführung der Cyano-Gruppe in Pyrazine

Yasuo AKITA, Makoto SHIMAZAKI, Akihiro OHTA

Tokyo College of Pharmacy, 1432-1 Horinouchi, Hachioji,
Tokyo 192-03, Japan

Obwohl einige Dicyanopyrazine als Herbizide wirksam sind und auch als Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln dienen, konnten diese Verbindungen bisher nur durch Ringschluß-Reaktionen hergestellt werden^{1,2}. Der Austausch von Halogen gegen die Cyano-Gruppe ist bisher nur für eine Iod-Verbindung berichtet worden, und zwar liefert die Umsetzung von 2-Iodo-3,6-dimethylpyrazin mit Kupfer(I)-cyanid 2-Cyano-3,6-dimethylpyrazin (**2d**) in guter Ausbeute³. Die Umwandlung von 2-Chloropyrazinen in die benötigten 2-Iodopyrazine verläuft jedoch unbefriedigend.

Kürzlich berichteten wir über die Entchlorierung von Chloropyrazinen und ihren *N*-Oxiden mit Hilfe von Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium⁴. In der vorliegenden Arbeit wird nun gezeigt, daß dieser Palladium-Katalysator auch zur Einführung der Cyano-Gruppe in Pyrazine verwendet werden kann.



Kocht man eine Lösung von Chloropyrazin (**1**), Kaliumcyanid und Katalysator in Dimethylformamid 2.5 Stunden unter

Tabelle. Cyanopyrazine (2) aus Chloropyrazinen (1)

Reaktion	R ¹	R ²	R ³	Aus- beute [%]	F [°C]	Brutto- formel ^a bzw. F [°C] aus Lit.	I.R. (KBr) ν _{CN} [cm ⁻¹]	¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS) δ [ppm]
1a ⁵ → 2a	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	81	155–156°	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ (257.3)	2250	9.01 (s, 1H); 7.48 (m, 10H)
1b ⁶ → 2b	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	31	120–121°	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ (257.3)	2160	9.10 (s, 1H); 7.90 (m, 4H); 7.36 (m, 6H)
1c ⁷ → 2c	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	98	168–170°	C ₁₇ H ₁₁ N ₃ (257.3)	2240	9.07 (s, 1H); 8.07 (m, 4H); 7.57 (m, 6H)
1d ⁸ → 2d	CH ₃	H	CH ₃	80	51–52°	49–50° ³	2260	8.79 (s, 1H); 2.79 (s, 3H); 2.64 (s, 3H)
1e ⁹ → 2e	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	<i>i</i> -C ₃ H ₇	47	81–83°	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ (189.3)	2250	8.76 (s, 1H); 3.31 (m, 2H); 1.29 (d, 12H)
1f ¹⁰ → 2f	<i>i</i> -C ₄ H ₉	H	<i>i</i> -C ₄ H ₉	77	40–41°	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ (217.3)	2250	8.80 (s, 1H); 2.97 (q, 2H); 2.80 (q, 2H); 1.38 (t, 3H); 1.34 (t, 3H)
1g ¹¹ → 2g	H	C ₆ H ₅	CH ₃	66	101–103°	C ₁₂ H ₉ N ₃ (195.2)	2250	8.98 (s, 1H); 7.70 (m, 5H); 2.71 (s, 3H)
1h ¹¹ → 2h	CH ₃	C ₆ H ₅	H	58	144–145°	C ₁₂ H ₉ N ₃ (195.2)	2260	9.19 (s, 1H); 8.29 (m, 2H); 7.75 (m, 3H); 2.89 (s, 3H)
1i ¹² → 2i	<i>i</i> -C ₄ H ₉	Cl → CN	<i>i</i> -C ₄ H ₉	76	104–106°	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ (242.3)	2260	2.78 (d, 4H); 2.13 (m, 2H); 0.95 (d, 12H)
1j ¹¹ → 2j	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Cl → CN	68	169–170°	C ₁₈ H ₁₀ N ₄ (282.3)	2250	8.31 (m, 4H); 7.78 (m, 6H)
1k ¹³ → 2k	Cl → CN	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	16	260–261°	255° ²	2250	7.55 (m, 10H)

^a Die Mikroanalysen stimmen mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.30; H, ±0.08; N, ±0.25.

Rückfluß, so erhält man das entsprechende Cyanopyrazin (2) in befriedigender Ausbeute. Merkwürdigerweise bildet sich jedoch das Cyanopyrazin 2b nur in schlechter Ausbeute, die auch durch Zugabe von 18-Kronenether-6 nicht verbessert werden kann.

Aus den 2,5- und 2,6-Dichloropyrazinen 1i und 1j erhält man unter denselben Bedingungen die entsprechenden Dicyanopyrazine 2i bzw. 2j in guten Ausbeuten. Dagegen ergibt die gleiche Umsetzung von 2,3-Dichloro-5,6-diphenylpyrazin (1k) in Dimethylformamid unter Rückfluß nur ein harziges Produkt und bei niedrigeren Temperaturen das Ausgangsmaterial. Erst bei Verwendung von Dimethylformamid/Acetonitril (1/1) gelingt die Isolierung von 2k, jedoch auch dann nur in einer Ausbeute von 16%.

Chloropyrazine können leicht hergestellt werden. Mit Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium als Katalysator glauben wir, einen einfachen Weg zur Überführung der Chloro- in die entsprechenden Cyanopyrazine gefunden zu haben.

2-Cyano-3,6-diisobutylpyrazin (2f); Typische Arbeitsvorschrift:

Ein Gemisch von 2-Chloro-3,6-diisobutylpyrazin (1f; 2.260 g, 10 mmol), Kaliumcyanid (0.975 g, 15 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (580 mg, 0.5 mmol) und Dimethylformamid (30 ml) wird 2.5 h unter Argon gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann in Wasser (100 ml) gegossen und mit Ether (3 × 30 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Ether abgedampft und der Rückstand (2.907 g) an Silicagel (Wakogel C-200; 90 g) chromatographiert. Eluieren mit Hexan/Ethylacetat (50/1) ergibt 2f, das aus Ethanol/Wasser umkristallisiert wird; Ausbeute: 1.68 g (77%); F.: 40–41°C.

Eingang: 24. Juni 1981

¹ T. Tsuda, H. Ueda, *Nippon Kagaku Kaishi* **52**, 213 (1978); *C. A.* **89**, 163 542 (1978).

- ² T. Kojima, F. Nagasaki, *J. Heterocyclic Chem.* **17**, 455 (1980).
- ³ A. Hirschberg, A. Peterkofsky, P. E. Spoerri, *J. Heterocyclic Chem.* **2**, 209 (1965).
- ⁴ Y. Akita, A. Ohta, *Heterocycles* **16**, 1325 (1981).
- ⁵ G. Karmas, P. E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1580 (1952).
- ⁶ A. Ohta, Y. Akita, Y. Nakane, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 2980 (1979).
- ⁷ R. J. Lont, H. C. Van der Plas, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **92**, 449 (1973).
- ⁸ R. A. Baxter, T. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1179.
- ⁹ A. Ohta et al., *J. Heterocyclic Chem.* **18**, 555 (1981).
- ¹⁰ A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **16**, 1160 (1968).
- ¹¹ A. Ohta et al., *Abstracts of the 7th Congress of Heterocyclic Chemistry, Chiba, Japan, 1974*, p. 130.
- ¹² A. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.* **12**, 125 (1964).