

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 653-655 (1983)

## 6-Alkyl-2,5-bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-3,6-dihydropyrazine aus Piperazin-2,5-dionen

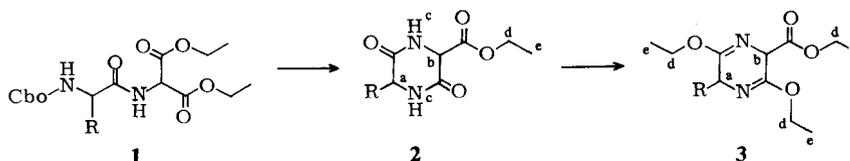
6-Alkyl-2,5-bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-3,6-dihydropyrazines from Piperazine-2,5-diones

Peter Pachaly\* und H.-Josef Pelzer<sup>1)</sup>

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1  
Eingegangen am 6. April 1983

Für die Darstellung kondensierter Heterocyclen interessierte uns die Synthese einiger Piperazin-2,5-dione **2** und ihre Umwandlung in die entsprechenden 2,5-Bisethoxy-3,6-dihydropyrazine **3**.

Die als Ausgangsstoff benötigten 6-Alkyl-3-ethoxycarbonyl-piperazin-2,5-dione **2** lassen sich in glatter Reaktion nach *Zaugg*<sup>2)</sup> aus Cbo-Aminosäuren mit Aminomalonsäurediethylester über Cbo-Aminoacylaminomalonsäureester<sup>3)</sup> **1** durch katalytische Hydrogenolyse und gleichzeitige Cyclisierung gewinnen.



| Verbdg. | R   |
|---------|---|
| a       | -H  |
| b       | -CH <sub>3</sub>                                |
| c       | -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> |
| d       | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>              |



Die Piperazin-2,5-dione **2b**, **2c** und **2d** sind neue Verbindungen, entsprechende von *Zaugg*<sup>2)</sup> beschriebene Verbindungen **2b** und **2c** wurden mit D,L-Aminosäuren erhalten, während wir hierfür L-Alanin und L-Phenylalanin verwendeten. Die Umwandlung der Piperazin-2,5-dione **2** in die Lactimether **3** gelingt in guter Ausbeute mit Triethyloxoniumtetrafluorborat<sup>4)</sup>.

**2** und **3** stellen *cis-trans*-Isomerengemische dar, bei denen nach den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren ein Isomer (wahrscheinlich das *trans*-Isomer) geringfügig überwiegt.

### Experimenteller Teil

#### 1) 6-Alkyl-3-ethoxycarbonyl-piperazin-2,5-dione **2** (Allgemeine Vorschrift)

In einem offenen Hydriergefäß werden 5,3 g Pd/C (5 %) in 60 ml trockenem Ethanol suspendiert und bei 70° vorhydriert. Anschließend gibt man eine Lösung von 87 mmol des entsprechenden

Cbo-Aminoacylaminomalonsäurediethylester<sup>3)</sup> **1** in 600 ml trockenem Ethanol hinzu, hydriert 2 h bei 70°, dampft das Filtrat im Vak. zur Trockene ein und kristallisiert den Rückstand **2** aus Dioxan/n-Hexan um.

### 3-Ethoxycarbonyl-piperazin-2,5-dion (**2a**)

Ausgehend von Cbo-glycyl-aminomalonsäureethylester erhält man nach 1) 95 % d.Th. **2a**, weiße Kristalle, Schmp.: 173° (Lit.<sup>2)</sup>: 170–172°; IR (KBr): 1739 (C=O Ester); 1672 (C=O Lactam); 1250, 1226 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): δ (ppm) = 7.85–8.30 (bs, H<sup>c</sup>, austauschbar); 5.30 (s, H<sup>b</sup>); 4.65–4.20 (m, H<sup>a</sup> u. H<sup>d</sup>); 1.35 (t, J=7 Hz, H<sup>e</sup>).

### 3-Ethoxycarbonyl-6-methyl-piperazin-2,5-dion (**2b**)

Ausgehend von Cbo-L-alanyl-aminomalonsäureethylester erhält man nach 1) 87 % d.Th. **2b**, weiße Kristalle, Schmp.: 121–122°, C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (200,18) Ber.: C 48.0 H 6.04 N 14.0 Gef.: C 47.7 H 6.28 N 13.9; IR (KBr): 1745 (C=O Ester); 1684 (C=O Lactam); 1207, 1121 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): δ (ppm) = 8.50–8.00 (bs, H<sup>c</sup>, austauschbar); 5.30 (s, H<sup>b</sup>); 4.80–4.20 (m, H<sup>a</sup> u. H<sup>d</sup>); 1.74 (dd, J=7 Hz, 6-CH<sub>3</sub>); 1.40 (t, J 7, H<sup>e</sup>).

### 6-Benzyl-3-ethoxycarbonyl-piperazin-2,5-dion (**2c**)

Ausgehend von Cbo-L-phenylalanyl-aminomalonsäurediethylester erhält man nach 1) 50 % d.Th. **2c**, weiße Kristalle, Schmp. 226–228°, C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (276,28) Ber.: C 60.9 H 5.84 N 10.1 Gef.: C 60.7 H 5.76 N 10.0; IR (KBr): 1740 (C=O Ester); 1678 (C=O Lactam); 1260, 1230 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): δ (ppm) = 8.00–8.40 (bs, H<sup>c</sup>, austauschbar); 7.35 (bs, H arom.); 5.25 (s, H<sup>b</sup>); 4.80 (m, H<sup>a</sup>); 4.45 (q, H<sup>d</sup>); 3.40 (m, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 1.40 (dt, H<sup>e</sup>).

### 3-Ethoxycarbonyl-6-isopropyl-piperazin-2,5-dion (**2d**)

Ausgehend von Cbo-D,L-valyl-aminomalonsäureethylester erhält man nach 1) 64 % d.Th. **2d**, weiße Kristalle, Schmp.: 180–182°; C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (228,24) Ber.: C 52.6 H 7.07 N 12.3 Gef.: C 52.3 H 6.93 N 12.1; IR (KBr): 1740 (C=O Ester); 1675 (C=O Lactam); 1220, 1030 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CF<sub>3</sub>COOH): δ (ppm) = 8.00–8.60 (m, H<sup>c</sup>, austauschbar); 5.35 (d, J=5 Hz, H<sup>b</sup>); 4.50 (q, H<sup>e</sup>); 4.30 (m, H<sup>a</sup>); 2.55 (m, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1.50 u. 1.35 (dd, J=7.5 Hz, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 1,12 (t, J=7 Hz, H<sup>e</sup>).

### 2) 6-Alkyl-2,5-bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-3,6-dihydropyrazine **3** (Allgemeine Vorschrift)

Unter N<sub>2</sub>-Begasung und Rühren werden 25 mmol des entsprechenden 6-Alkyl-3-ethoxycarbonyl-piperazin-2,5-dions **2** in 50 ml trockenem Methylenchlorid suspendiert und anschließend mit einer Lösung von 6,5 g Triethylxoniumtetrafluorborat in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 16 h wird die gleiche Menge Triethylxoniumtetrafluorborat in Methylenchlorid zugefügt und weitere 24 h bei 20° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eisgekühlt vorsichtig in eine ebenfalls eisgekühlte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (gesättigt) eingetragen. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung wird die wässrige Phase mit Methylenchlorid, die organische Phase mit Wasser gewaschen. Aus den vereinigten und getrockneten Methylenchlorid-Phasen erhält man durch Eindampfen i. Vak. öliges **3**, das durch Destillation gereinigt wird.

### 2,5-Bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-3,6-dihydropyrazin (**3a**)

87,8 % d.Th., Sdp.<sub>0,01</sub> 84,5°, C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (242,26) Ber. C 54,5 H 7.49 N 11,6, Gef. C 54,6 H 7.41 N 11,6; IR (Film) 1740 (C=O Ester); 1686 (C=N); 1240, 1020 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.78 (t, J=3 Hz, H<sup>b</sup>); 4.45–3.90 (m, 8 H, H<sup>a</sup> u. H<sup>d</sup>); 1.40 (t, J=7 Hz, 9 H<sup>e</sup>).

**2,5-Bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-6-methyl-3,6-dihydropyrazin (3b)**

79% d.Th., Sdp<sub>0,03</sub> 90–91°, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (256,3) Ber. C 56.2 H 7.87 N 10.9 Gef. C 56.4 H 7.85 N 10.8; IR (Film) 1742 (C=O Ester); 1687 (C=N); 1240 u. 1020 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.80 (m, H<sup>b</sup>); 4.50–4.00 (m, 7H, H<sup>a</sup> u. H<sup>d</sup>); 1.50 (d, J=7 Hz, 6-CH<sub>3</sub>); 1.35 (t, J=7 Hz, 9H<sup>c</sup>).

**6-Benzyl-2,5-bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-3,6-dihydropyrazin (3c)**

73,5% d.Th.; Sdp<sub>0,03</sub> 141,5°; C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (332,4) Ber. C 65.0 H 7.23 N 8.4 Gef. C 65.2 H 7.28 N 8.5; IR (Film) 1742 (C=O Ester); 1688 (C=N); 1238 u. 1025 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.40–6.90 (m, 5H arom.); 4.85–4.75 (m, H<sup>b</sup>); 4.55–3.75 (m, 7H, H<sup>a</sup> u. H<sup>d</sup>); 3.20 (m, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 1.50–1.10 (m, 9H<sup>c</sup>).

**2,5-Bisethoxy-3-ethoxycarbonyl-6-isopropyl-3,6-dihydropyrazin (3d)**

85,5% d.Th. (roh); Sdp<sub>0,05</sub> 87,0°; C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (284,35) Ber. C 59.1 H 8.51 N 9.9 Gef. C 60.4 H 8.80 N 9.9. IR (Film) 1745 (C=O Ester); 1692 u. 1645 (C=N); 1235 u. 1025 (C-O-C) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 4.80–4.65 (m, H<sup>b</sup>); 4.55–3.70 (m, 7H, H<sup>a</sup> u. H<sup>d</sup>); 2.50–0.60 (m, 16H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> u. H<sup>c</sup>).

**Literatur**

- 1 Aus der Dissertation *H.J. Pelzer*, Bonn 1978.
- 2 H.E. Zaugg, M. Freifelder, H.J. Glenn, B.W. Horrom, G.R. Stone und M.R. Vernsten, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2626 (1956).
- 3 K. Kovac, J. Czombes und B. Matkovic, *Act. Chim. Hung.* 50, 361 (1966); *C.A.* 67, 22136 (1967).
- 4 K.W. Blake, A.E.A. Porter und P.G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1972, 2494.

[KPh 266]

## Buchbesprechung

**Antibiotics**, An Introduction, von R. Reiner, 24 Tab., 31 Abb., VIII, 172 S., Preis DM 22,80, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York 1982.

Die 1974 erschienene Monographie „Antibiotica und ausgewählte Chemotherapeutica“ von R. Reiner wurde in ihrer informativen und leicht lesbaren Darstellungsweise sehr schnell so beliebt, daß sie bereits nach wenigen Jahren vergriffen war. Die seitdem sehnlichst erwartete Neuauflage ist nunmehr erschienen: „Antibiotics, An Introduction“. Bereits der Wechsel in der Formulierung des Titels läßt ahnen, daß in der Neuauflage etwas Neuartiges in der Konzeption eingetreten sein muß. Da die seit 1974 explosionsartig erfolgte Entwicklung auf dem Gebiet der Antibiotika zu einer enormen Fülle an neuen Erkenntnissen geführt hat, ist es dem Autor nicht mehr möglich erschienen, den ursprünglich verwandten detaillierten Stil beizubehalten.

Von der vom Autor zu bewältigenden Stofffülle gewinnt man am besten dadurch einen Eindruck, daß man sich vor Augen hält, daß zum gegenwärtigen Zeitpunkt etwa 4000 Antibiotika mikrobiellen Ursprungs und etwa 30000 halbsynthetische Antibiotika bekannt sind. Zum klinischen Einsatz sind jedoch nur solche Antibiotika gelangt, die neben hoher antibiotischer Wirksamkeit weitere wesentliche Eigenschaften, wie eine ausreichende therapeutische Breite und günstige pharmakokinetische Daten, aufweisen. Solche Antibiotika zählen heute zu den stärksten Waffen im Arsenal der