

180. Pyrazines

1^{re} communication

I. Synthèse de méthyl-2-pyrazines alcoylées en 3, par condensation de l'éthylènediamine avec les dioxo-2,3-alcanes

par I. Flament et M. Stoll

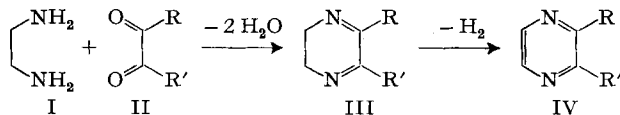
(28 VI 67)

I. Introduction. – Au cours de l'analyse d'un extrait d'arôme de café [1] nous avons identifié parmi les composants basiques bon nombre de pyrazines alcoylées [2]. Un travail de synthèse chimique effectué parallèlement a permis de confirmer la structure des produits naturels. Nous voudrions décrire, dans une série de communications, les méthodes de préparation et les caractéristiques de quelques dérivés de ce type d'hétérocycle.

La condensation aisée des *o*-diamines avec les α -dicétones ou les *o*-quinones a été largement exploitée depuis les premières synthèses de quinoxalines réalisées par HINSBERG [3]. Ainsi la phénanthrènequinone et l'*o*-phénylènediamine utilisées comme réactifs en analyse organique resp. pour les *o*-diamines et les α -dicétones ou *o*-quinones [4] conduisent directement à des pyrazines condensées polycycliques. L'emploi d'une α -diamine aliphatique saturée fournit en revanche, généralement, une dihydropyrazine intermédiaire qu'il est nécessaire d'oxyder pour avoir un produit de type aromatique.

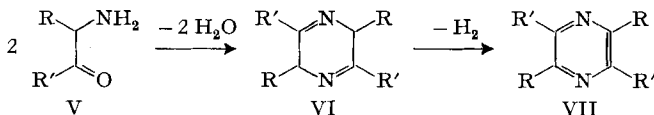
La nature du réactif dicarboxylé (*o*-quinone, α -dicétone, glyoxal) et la température de réaction influent notablement sur le rendement de la condensation.

Ainsi, MASON [5] obtient la diphenyl-2,3-dihydro-5,6-pyrazine (III c) après 30 min. de reflux d'une solution alcoolique d'éthylènediamine (I) et de benzile (II c). La condensation de l'éthylènediamine avec la butanedione-2,3 (II a) et l'hexanedione-2,3 (II b) a été réalisée en solution étherée, à 0°, par JORRE [6] et par BRAUNMÜLLER [7], fournissant respectivement la diméthyl-2,3-dihydro-5,6-pyrazine (III a) et la méthyl-2-propyl-3-dihydro-5,6-pyrazine (III b). Par contre la réactivité de l'éthylènediamine à l'égard du glyoxal (II, R = R' = H) est telle qu'il en résulte immédiatement, même à basse température, un produit de polycondensation du type [=N-CH₂-CH₂-N=CH-CH]_n et non la dihydropyrazine non substituée prévue [8].



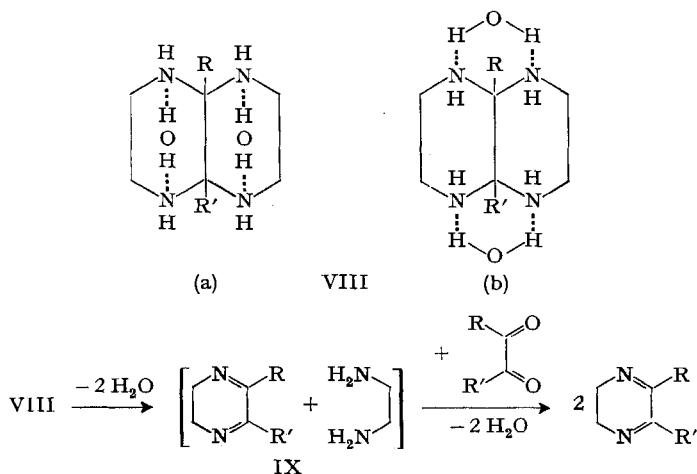
- a) R = R' = CH₃
 b) R = CH₃, R' = C₃H₇
 c) R = R' = C₆H₅

La même méthode a récemment été utilisée pour la synthèse de tétraarylpyrazines [9] et de difuryl-2,3-pyrazines [10].



Alors que la déshydrogénation des dihydro-2,5-pyrazines (VI) résultant de l'autocondensation des α -aminocétone (V) ne pose aucun problème et s'effectue souvent spontanément [11] (certains auteurs opèrent cependant en présence d'agents oxydants: HgO , HgCl_2 , CuSO_4 [8]), celle des dihydro-2,3-pyrazines est relativement plus délicate. Les procédés d'oxydation utilisés dans ce dernier cas, sont l'action de la liqueur de FÉHLING (diméthyl-2,3-pyrazine [6] et méthyl-2-propyl-3-pyrazine [7]), le chauffage à reflux (5 h) avec KOH alcoolique (diméthyl-2,3-pyrazine [12]) et la déshydrogénation catalytique (CuCr_2O_4 , $\text{Cd}_3(\text{PO}_4)_2$, Fe_2O_3 , TiO_2) (diméthyl-2,3-pyrazine [13]).

II. *Condensation de l'éthylènediamine avec les dioxo-2,3-alcane en dihydro-2,3-pyrazines.* – Nous avons réalisé cette première étape dans les conditions que JORRE [6] a utilisées pour synthétiser la diméthyl-2,3-pyrazine: une solution étherée de l' α -dicétone est ajoutée lentement (à 0°) à une solution étherée d'éthylènediamine. Dès le début de la réaction qui est fortement exothermique on observe la formation de cristaux blancs. Cette précipitation se poursuit durant l'addition de la première moitié de réactif et il en résulte une émulsion relativement ferme. Durant l'addition de la seconde moitié de la solution de dicétone, le magma cristallin devient plus fluide et prend progressivement une teinte jaune, puis brune. Une heure de repos à la température ambiante ou quelques minutes de chauffage à $35\text{--}40^\circ$ suffisent alors pour faire disparaître les cristaux et former une solution étherée de couleur jaune dont se sépare l'eau de condensation (phase visqueuse de couleur brune). Le produit cristallin formé d'abord résulte probablement de la condensation de deux molécules d'éthylènediamine avec une molécule de dicétone, le produit formé ayant, d'après STETTER [14], la structure d'une dialcoyl-9,10-naphtpipérazine stabilisée par les 2 molécules d'eau de condensation (VIII a ou b). Au cours de la première moitié de la réaction, la dicétone se trouve en présence d'un excès d'éthylènediamine, c'est-à-dire dans les conditions utilisées par STETTER (condensation en solution benzénique de 2 à 3 équivalents d'éthylènediamine avec 1 équivalent de butanedione-2,3). L'intermédiaire VIII, très instable [14], brunit et se liquéfie en quelques heures à la température ordinaire, et son spectre de RMN. mesuré dans l'eau lourde (vu l'insolubilité dans



dans CCl_4) contient à la fois les bandes de l'éthylènediamine et de la diméthyl-2,3-dihydro-5,6-pyrazine. Il semble donc qu'en présence de dicétone, cet intermédiaire se scinde en dialcoyl-2,3-dihydro-5,6-pyrazine (IX) et en éthylènediamine qui se condense aussitôt avec le dioxo-2,3-alcane. Nous avons de plus constaté que l'addition inversée des solutions provoque une précipitation semblable quoique moins abondante; dans ce cas les cristaux disparaissent rapidement puisqu'ils se trouvent en présence d'un excès de dicétone qui favorise leur décomposition.

Il est possible d'entraîner l'eau de condensation par distillation azéotropique: nous avons utilisé ce procédé lors d'un essai de synthèse de l'éthyl-2-méthyl-3-dihydro-5,6-pyrazine en solution benzénique, mais le chauffage prolongé nécessité par cette opération explique l'abaissement de rendement (49%) par rapport au rendement de la condensation effectuée en solution étherée ou benzénique, avec élimination de l'eau par décantation (60%). Outre leur odeur écoeurante très puissante, les dihydropyrazines (qui sont jaunes ou incolores) colorent la peau en un brun tenace. Elles se polymérisent rapidement à la température ordinaire et surtout au contact de l'air; pour leur distillation le travail en atmosphère inerte est indispensable.

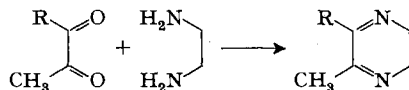
Les principales caractéristiques des dihydropyrazines purifiées par chromatographie en phase gazeuse (20% de carbowax 20 M/chromosorb W) sont résumées dans le tableau 1. Les dialcoyl-2,3-dihydro-5,6-pyrazines présentent une absorption caractéristique dans l'UV. (bande à 204–206 nm, $\log \epsilon$: 3,36–3,67, avec inflexion plus ou moins nette à 224–225 nm, $\log \epsilon$: 3,30–3,37). Les spectres IR. contiennent une série de bandes à 1652–1647 (*m*), 1597–1590 (*s*), 951–925 (*s*), 896–883 (*s*) et 662–645 cm^{-1} (*s*, fine), qui ne se retrouvent pas dans les spectres des pyrazines correspondantes. De plus, nous avons confirmé par spectroscopie RMN., dans le cas de la diméthyl-2,3-dihydro-5,6-pyrazine (IIIa), la présence de deux groupes méthyléniques voisins et de deux méthyles fixés sur des carbones quaternaires: $\delta = 3,21$ ppm (*s*/4 H), 2,05 ppm (*s*/6 H), ainsi que l'absence de protons $-\text{CH}=\text{}$. Le spectre de masse de ce produit se présente comme suit: (valeurs de *m/e* et intensités relatives des pics caractéristiques): 110 (45,7), 95 (3,7), 69 (48,2), 54 (12,9), 42 (100), 27 (17,5).

III. Déshydrogénation des dihydro-2,3-pyrazines. – Nous avons examiné les procédés de déshydrogénation suivants: reflux en solution nitrobenzénique [15], barbotage d'air dans une solution benzénique à reflux, action du perhydrol en présence de Pd/C 10% en solution méthanolique [16], action de la liqueur de FEHLING [6] [7], chauffage à reflux sans solvant avec ou sans catalyseur (Pd/C 30%) [17], et déshydrogénation catalytique (CuCr_2O_4) à 300° [13]. Dans les deux premiers cas la dihydropyrazine reste inchangée; en présence de perhydrol on observe un échauffement et une polymérisation considérable; enfin, les rendements obtenus par l'action de la liqueur de FEHLING et par reflux sans solvant sont faibles (< 10%). Seule la déshydrogénation catalytique réalisée par passage des vapeurs des dihydro-2,3-pyrazines à travers un tube contenant du chromite de cuivre chauffé à 300–350° nous a donné entière satisfaction. Les vapeurs sont entraînées par un courant d'azote afin d'éviter une résinification trop importante. Les pyrazines obtenues sont stables et, une fois purifiées, peuvent être conservées incolores durant plusieurs mois. Les rendements de la déshydrogénation et les caractéristiques des pyrazines obtenues sont mentionnés dans le tableau 2. Une étude spectroscopique détaillée (IR., UV., SM.) sera publiée ulté-

rieurement; mentionnons cependant que les pyrazines 2,3-dialcoylées présentent une absorption UV. caractéristique: λ_{max} : 205–207 nm ($\log \epsilon$: 3,80–3,96) et 270–275 nm ($\log \epsilon$: 3,82–3,86). La structure de la diméthyl-2,3-pyrazine a de plus été confirmée par RMN.: $\delta = 2,47$ ppm (s/6 H), 8,14 ppm (s/2 H), et par SM.: 108 (98,3), 93 (2,7) 67 (100), 52 (5,9), 42 (20,9), 40 (22,0), 26 (16,1).

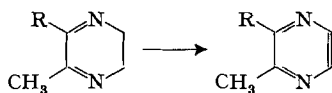
Partie expérimentale (avec la collaboration technique de M. R. CHAPPAZ). – Les spectres IR. des produits liquides ont été enregistrés sur un spectrographe PERKIN-ELMER mod. 125 (à réseau), et les spectres UV., en solution alcoolique avec un appareil OPTICA mod. CF 4. Les spectres

Tableau 1. Condensation des dicétones avec l'éthylènediamine en dihydropyrazines



R	Rdt %	Eb. °C/Torr	n_D^{20}	Formule brute	Analyse		
					C %	H %	N %
CH ₃	50	52– 54/12	1,4800	C ₆ H ₁₀ N ₂	calc. 65,42 tr. 65,51	9,15 9,00	25,43 25,20
C ₂ H ₅	60	61– 65/11	1,4800	C ₇ H ₁₂ N ₂			
<i>n</i> -C ₃ H ₇	35	71– 72/9	1,4783	C ₈ H ₁₄ N ₂			
<i>i</i> -C ₃ H ₇	75	64/10	1,4713	C ₈ H ₁₄ N ₂			
<i>n</i> -C ₄ H ₉	75	91– 93/9	1,4720	C ₉ H ₁₆ N ₂			
<i>i</i> -C ₄ H ₉	60	84– 85/12	1,4712	C ₉ H ₁₆ N ₂			
C ₅ H ₁₁	50	107–108/10	1,4743	C ₁₀ H ₁₈ N ₂	calc. 72,24 tr. 72,01	10,91 10,91	16,90 17,30
C ₆ H ₁₃	50	115–117/9	1,4794	C ₁₁ H ₂₀ N ₂			

Tableau 2.



R	Rdt %	Eb. °C/Torr	n_D^{20}	Formule brute	Analyse		
					C %	H %	N %
CH ₃	85	47/10	1,5053	C ₆ H ₈ N ₂	calc. 66,64 tr. 66,64	7,46 7,80	25,90 26,10
C ₂ H ₅	90	57/10	1,5023	C ₇ H ₁₀ N ₂	calc. 68,82 tr. 68,50	8,25 8,54	22,93 23,20
<i>n</i> -C ₃ H ₇	55	71– 72/10	1,4965	C ₈ H ₁₂ N ₂	calc. 70,55 tr. 70,85	8,88 8,89	20,57 20,51
<i>i</i> -C ₃ H ₇	93	59/10	1,4943	C ₈ H ₁₂ N ₂	calc. 70,55 tr. 70,76	8,88 9,01	20,57 20,80
<i>n</i> -C ₄ H ₉	70	83– 84/9	1,4935	C ₉ H ₁₄ N ₂	calc. 71,95 tr. 72,16	9,39 9,55	18,65 18,50
<i>i</i> -C ₄ H ₉	100	74/10	1,4917	C ₉ H ₁₄ N ₂	calc. 71,95 tr. 72,19	9,39 9,45	18,65 18,20
C ₅ H ₁₁	40	98/10	1,4918	C ₁₀ H ₁₆ N ₂	calc. 73,12 tr. 73,00	9,82 9,93	17,06 16,80
C ₆ H ₁₃	60	113–115/9	1,4895	C ₁₁ H ₁₈ N ₂	calc. 74,11 tr. 73,96	10,18 10,03	15,71 15,50

RMN. ont été pris dans CCl_4 à l'aide d'un spectrographe VARIAN type A60; les *spectres de masse* ont été enregistrés sur un appareil ATLAS mod. CH4 (énergie d'ionisation: 70 eV, température de la source: 250–270°).

Condensation des α -dicétones avec l'éthylènediamine (tableau 1). Dans un ballon tricol de 1 litre avec réfrigérant, agitateur et ampoule à robinet, on refroidit à 0° une solution de 60 g (1,0 mole) d'éthylènediamine dans 300 ml d'éther. On y ajoute lentement et en maintenant la réfrigération, une solution d'une mole de dicétone dans 300 ml d'éther. Une fois l'addition terminée on laisse le mélange se réchauffer jusqu'à la température ordinaire puis on chauffe quelques min au bain-marie pour dissoudre les cristaux blancs de naphthipérazine intermédiaire. On observe alors la séparation d'une phase lourde que l'on élimine à l'aide d'une pipette avant de sécher la solution éthérée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on distille le résidu sous pression réduite et sous gaz inerte.

Déshydrogénation catalytique des dihydropyrazines en pyrazines (tableau 2). Le ballon contenant le produit à déshydrogéner est surmonté d'une colonne contenant le catalyseur GIRDLER G 13 (chromite de cuivre) et entourée d'une résistance électrique chauffée à 300°. La température est mesurée à l'aide d'un thermocouple. L'appareil est complété par une colonne de distillation WIDMER. Une conduite latérale munie d'un siphon permet le retour dans le ballon de la dihydropyrazine entraînée (moins volatile que la pyrazine correspondante). L'ensemble de l'appareil fonctionne sous azote.

Nous remercions vivement la Direction de la Maison FIRMENICH & CIE de l'autorisation de publier ce travail. Nous remercions d'autre part les Drs E. PALLUY et B. WILLHALM pour la mesure des différents spectres.

SUMMARY

The synthesis of eight 2-methyl 3-alkyl pyrazines by catalytic dehydrogenation of condensation products of ethylenediamine with 2,3-diketoalkanes is described.

FIRMENICH & CIE
Laboratoires de recherches
Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. STOLL, M. WINTER, F. GAUTSCHI, I. FLAMENT & B. WILLHALM, *Helv.* 50, 628 (1967).
- [2] I. M. GOLDMAN, J. SEIBL, I. FLAMENT, F. GAUTSCHI, M. WINTER, B. WILLHALM & M. STOLL, *Helv.* 50, 694 (1967).
- [3] O. HINSBERG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 17, 318 (1884).
- [4] F. FEIGL, «Spot Tests», vol. II, p. 145 et 189, Elsevier Publ., 1954; E. ROYALS, «Advanced Organic Chemistry», 2^e éd., p. 653, Prentice-Hall, Inc., (1956).
- [5] A. T. MASON, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 20, 267 (1887).
- [6] JORRE, Dissert. Kiel (1897); *Beilstein* 23, 95 (1936).
- [7] BRAUNMÜLLER, Dissert. Kiel (1899); *Beilstein* 23, 98 (1936).
- [8] I. J. KREMS & P. E. SPOERRI, *Chem. Rev.* 40, 290 (1947).
- [9] N. VINOT & J. PINSON, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. [C]* 263, 1156 (1966).
- [10] H. SAIKACHI & J. MATSUO, *Yakugaku Zasshi*, 86, 927 (1966), *Chem. Abstr.* 66, 3614 (1967).
- [11] E. v. BRAUN, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 22, 559 (1889).
- [12] T. ISHIGURO & M. MATSUMURA, *Yakugaku Zasshi* 78, 229 (1958), *Chem. Abstr.* 52, 11862a (1958).
- [13] T. ISHIGURO, M. MATSUMURA & H. MURAI, *Yakugaku Zasshi* 80, 314 (1960), *Chem. Abstr.* 54, 18531i (1960).
- [14] H. STETTER, *Chem. Ber.* 86, 69 (1953).
- [15] L. J. KITCHEN & E. S. HANSON, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 1838 (1951).
- [16] G. T. NEWBOLD & F. S. SPRING, *J. chem. Soc.* 1947, 373.
- [17] A. I. VOGEL, «Textbook of pract. org. Chemistry», 3^e éd., p. 948, Longmans, London 1956.