

### 183. Sur l'arôme de viande de bœuf grillée III. Pyrrolo [1,2-*a*]pyrazines, identification et synthèse<sup>1)</sup>

par Ivon Flament, Philippe Sonnay et Günther Ohloff

Firmenich SA, Laboratoires de Recherche, CH-1211 Genève 8

(13.VI.77)

---

#### Synthesis of alkylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazines, roasted meat flavor constituents

#### *Summary*

Seven alkylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazines have been identified for the first time in a roasted meat aroma obtained by thermolysis of the hydrosoluble flavor precursors of raw meat. Identification of individual components was done by capillary gas chromatography/mass spectrometry coupling. The structure of these nitrogen heterocyclic compounds was for some time in doubt because of the similarity of the MS. with those of other diazaindene and diazanaphthalene derivatives such as benzimidazoles, indazoles, cyclopenta[*b*]pyrazines and dihydroquinoxalines. The structure of these new flavor components was completely elucidated in some cases by interpretation of NMR. spectra, the others being deduced by analogy. Hypotheses are formulated concerning the formation of this skeleton by a non-enzymatic browning reaction between carbohydrates and amino acids. Four different schemes have been adopted to synthesize substituted isomers selectively.

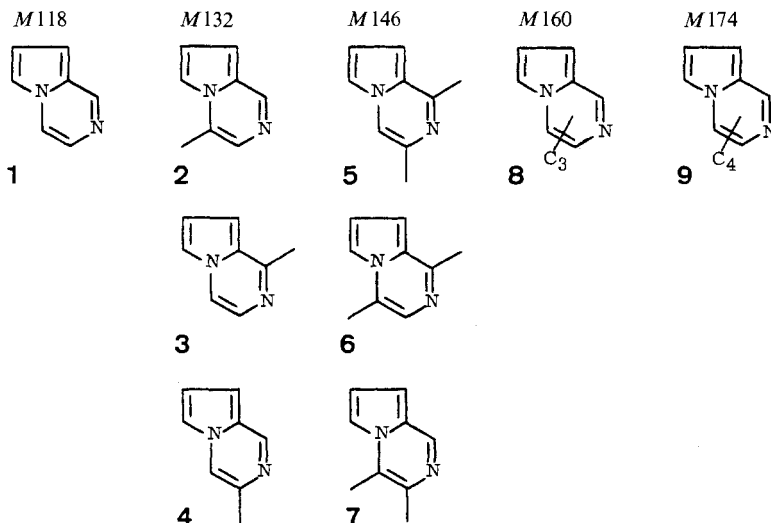
---

**Introduction.** - Dans l'article précédent [1] nous avons décrit la préparation d'un extrait caractéristique par thermolyse des composants hydrosolubles d'une viande bovine fraîche. L'analyse de cet arôme a notamment permis d'identifier, parmi les composants basiques, des pyrazines [2] et des dihydro-6,7-5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazines alkylées [1] [3]. Ces dernières se forment également en milieu ammoniacal par réaction de composés *a*-dicarbonylés aliphatiques avec diverses hydroxycyclopenténones alkylées résultant de la dégradation des sucres [1]. Parmi les produits de cette réaction modèle, des systèmes bicycliques plus oxydés sont également présents: 5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazine et méthylidène-5-dihydro-6,7-5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazine. La synthèse de divers homologues de ce type a été décrite [4] et leur présence éventuelle dans un aliment grillé examinée. Ces 5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazines présentent en effet de fortes similitudes spectrales avec certains composants de l'arôme de viande et un examen trop superficiel de leurs spectres de masse respectifs pourrait conduire à une identification erronée. L'isolement de quelques

<sup>1)</sup> 2<sup>e</sup> communication: [1].

composants naturels en quantité suffisante pour en enregistrer les spectres de RMN. nous a permis d'exclure une telle structure et de confirmer qu'il s'agissait de pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines diversement alkylées.

Schéma 1. Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines identifiées dans l'arôme de viande de bœuf grillée



**Identification et détermination de structures (Schema 1).** a) *Composant de M 118, 1.* Un produit de masse 118, isolé à plusieurs reprises de l'arôme de viande grillée, possède un spectre de masse (SM.) particulièrement proche de celui de la 5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazine [4]. La différence essentielle est la présence dans ce dernier spectre d'un fragment 78 également présent, mais avec une intensité nettement moindre, dans le produit naturel. Les SM. d'autres diazaindènes, comme le benzimidazole et le benzindazole (Fig. 1), montrent une fragmentation très proche, mais le fragment 78 est complètement absent. Un spectre RMN. du produit naturel a permis l'élucidation de sa structure: tous les atomes d'hydrogène sont fixés sur des atomes de carbones aromatiques; 3 sont de nature pyrroloïque (7,24 ppm, *m*, 1H $\alpha$ ; 6,68 ppm, *m*, 2H $\beta$ ) et 3 sont de nature pyrazinique (7,35 ppm, *d*,  $J = 5$  Hz et 7,65 ppm, *d*  $\times$  *d*,  $J_1 = 5$  Hz,  $J_2 = 1$  Hz,  $-\text{HC}=\text{CH}-$ ; 8.70 ppm, *d*,  $J = 1$  Hz, H-C(Ar)).

Seule une structure bicyclique condensée contenant un atome d'azote commun aux deux cycles correspond à ces caractéristiques spectrales. Nous avons confirmé l'identité du composant de l'arôme de viande et de la pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine **1** obtenue par synthèse (MS., Fig. 3).

b) *Composants de M 132.* Plusieurs isomères de position, de masse 132, ont été isolés de l'arôme de viande grillée. Leurs spectres de masse présentent aussi une similitude trompeuse avec ceux des méthyl-5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazines et celui de la méthylidène-5-dihydro-6,7-5*H*-cyclopenta[*b*]pyrazine [4]. Une confusion est également possible avec d'autres isomères de constitution comme la dihydroquinoxaline et le méthylbenzimidazole (Fig. 2). Comme dans le cas de l'homologue non substi-

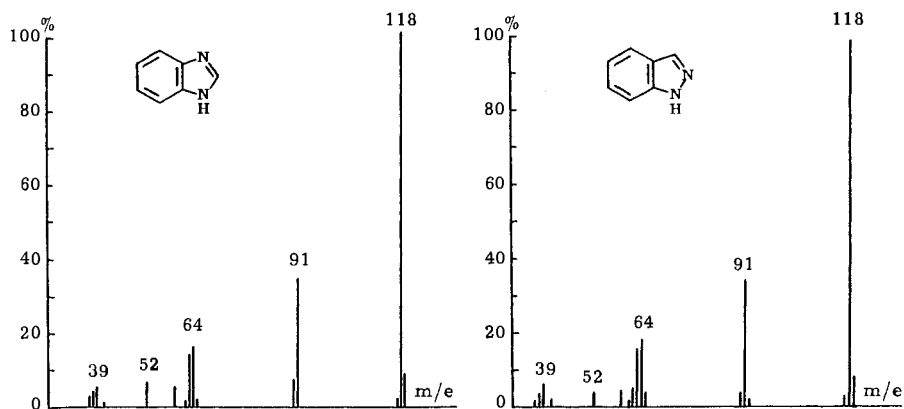


Fig. 1. Spectres de masse du benzimidazole et du benzindazole.

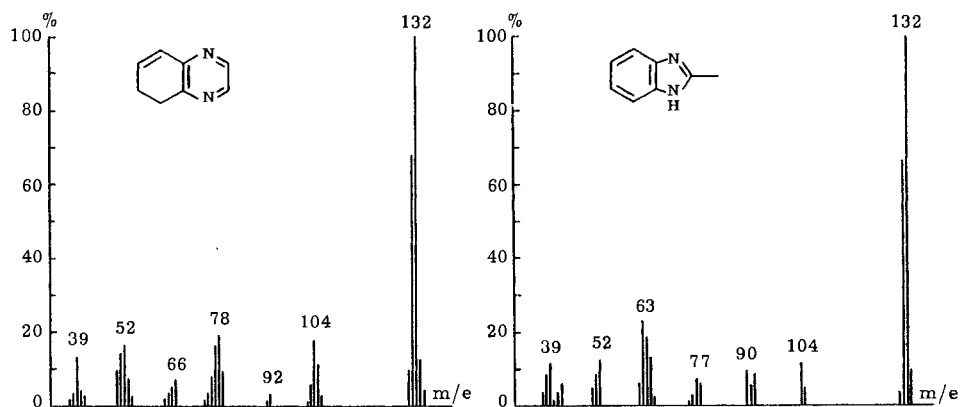


Fig. 2. Spectres de masse de la dihydroquinoxaline et du méthyl-2-benzimidazole.

tué, la spectrographie RMN. a permis d'élucider la structure du plus abondant de ces isomères monométhylés: les 3 H du cycle pyrrolique sont conservés, le doublet ( $\times d$ ) à 7,65 ppm a disparu, un singulet à 2,37 ppm indique la présence d'un groupe méthyle, et un faible couplage ( $J=1$  Hz) subsiste entre les protons en position 1 (8,70 ppm) et 3 (7,32 ppm) du système bicyclique. La structure de cette méthyl-4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (2) a été confirmée par comparaison avec le produit synthétique (spectres et temps de rétention). Les isomères méthylés en position 1 ou 3 (3 et 4) sont nettement moins abondants et leur identification par spectrométrie de masse reste aléatoire. En effet, les SM. des 3 isomères synthésisés sont presque identiques (Fig. 3), et on observe souvent la présence de traces d'impuretés dans ces spectres de produits naturels obtenus par couplage GC. capillaire/SM., les fractions contenant généralement plusieurs centaines de composants. La mesure des temps de rétention permet d'affirmer que les 3 isomères méthylés sont présents dans l'arôme de viande. La présence de méthyl-6-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine n'est cependant pas à exclure. Par contre, il est peu vraisemblable que les isomères

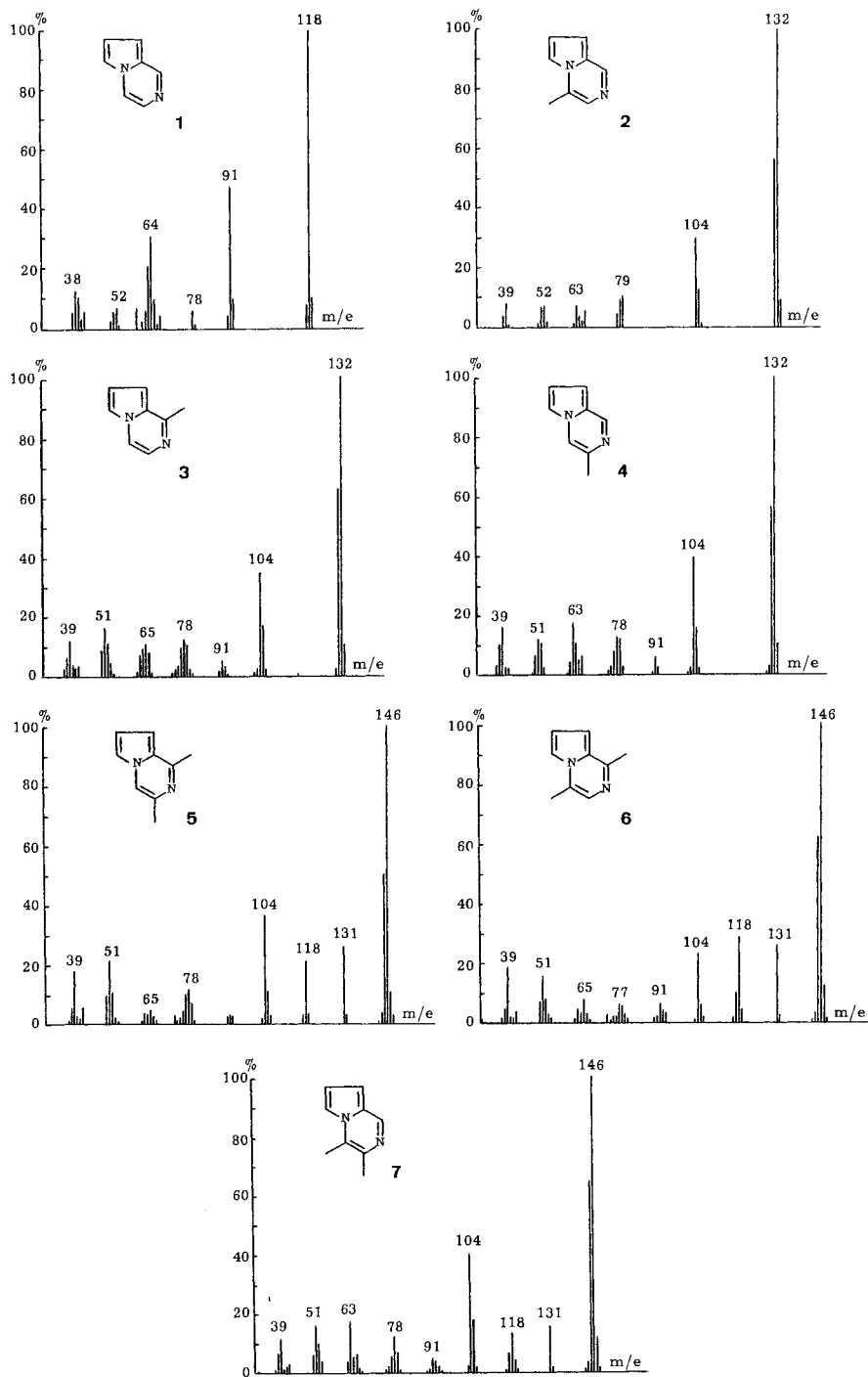


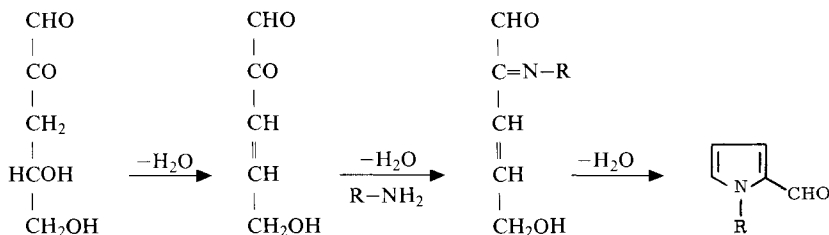
Fig. 3. Spectres de masse des pyrrolo[1,2-a]pyrazines 1 à 7.

méthylés en position 7 ou 8 soient naturels si on admet le mode de formation proposé plus loin.

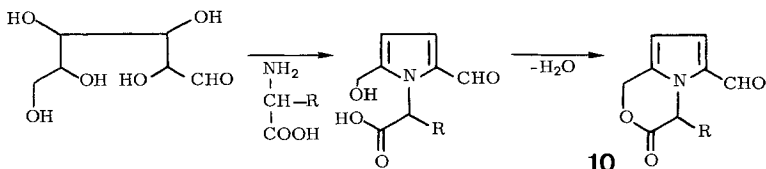
c) *Composants de M* ≥ 146. Les 3 homologues 1,3-, 1,4- et 3,4-diméthylés (**5**, **6** et **7**) ont été identifiés par spectrométrie de masse seulement (Fig. 3). Certains homologues supérieurs (*M* 160 et 174) (**8** et **9**) ont également été isolés, mais vu le nombre élevé de combinaisons de substitution, nous n'avons pu déterminer ni la nature (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> + CH<sub>3</sub> ou 3 CH<sub>3</sub>), ni la position des substituants.

**Caractère organoleptique des pyrrolo [1,2-*a*]pyrazines.** Ces composants mineurs de l'arôme de viande grillée ne présentent pas d'intérêt organoleptique particulier. Relativement peu puissants, ils possèdent un léger goût de brûlé. Un mélange d'isomères diméthylés-1,3 et -1,4 (3:7) confère à l'eau légèrement salée un goût caractéristique de caramel et de noix.

**Mode de formation des pyrrolo [1,2-*a*]pyrazines dans les arômes.** La plupart des composés hétérocycliques azotés résultent de réactions de brunissement non enzymatique et se forment aux dépens de composés carbonylés et d'amines ou d'ammoniac [5]. Les premiers résultent de la transformation des sucres réducteurs (par déshydratation et/ou fission), les seconds proviennent essentiellement de la dégradation d'acides aminés. Bien qu'aucune pyrrolo [1,2-*a*]pyrazine n'ait jusqu'à présent été identifiée parmi les produits de réactions modèles entre sucres et acides aminés, la présence de certaines structures apparentées permet de formuler une hypothèse sur leur mode de formation. Ainsi, lors de la réaction des pentoses avec diverses amines, effectuée en solution aqueuse ou méthanolique entre 55 et 100°, on observe la formation d'alkyl-1-pyrrolecarbaldéhydes-2 [6].

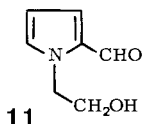


La formation de certains systèmes bicycliques azotés a également été mise en évidence lors de telles études: *Shigemitsu et al.* [7] observent la formation de lactones (**10**) au cours du chauffage d'un mélange d'un acide aminé *α*-alkylé et de D-glucose:

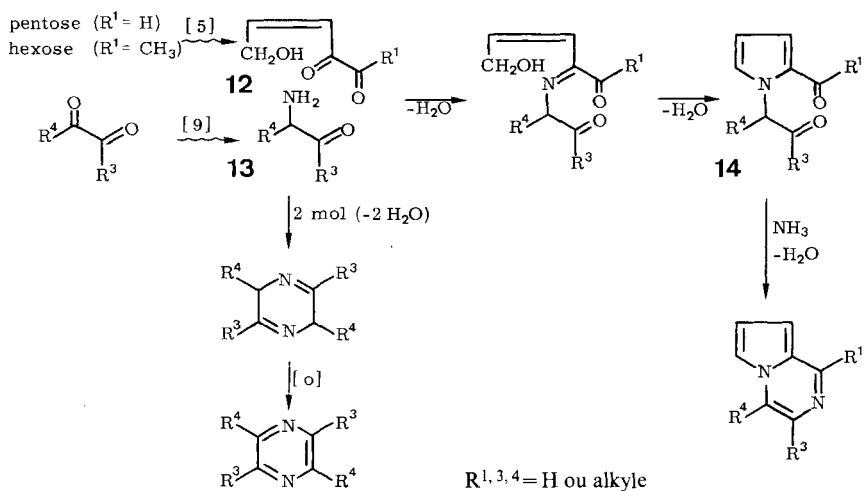


**10**  
R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, *iso* C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>

Enfin, *Ruiter* [8] identifie parmi les produits de réaction de l'aldéhyde glycolique avec le formol et l'aminoéthanol un pyrrole *N*-substitué (**11**), intéressant intermédiaire vers la formation d'une pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine.



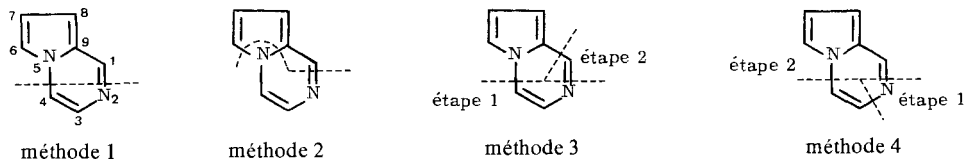
Ces composés bicycliques pourraient donc résulter de la réaction d'un pentose ou d'un hexose (via une structure  $\alpha$ -dicarbonylée intermédiaire de type **12**) avec un fragment  $\alpha$ -aminocarbonylé (**13**) provenant de la réaction d'un simple fragment  $\alpha$ -dicarbonylé avec un acide aminé. L'autocondensation de 2 molécules de **13** permet également d'expliquer la formation des pyrazines alkylées [9].



La formation du cycle pyrazinique par action d'ammoniac sur un intermédiaire du type **14** est semblable à la réaction utilisée par *Shvedov et al.* [10] pour préparer diverses pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines.

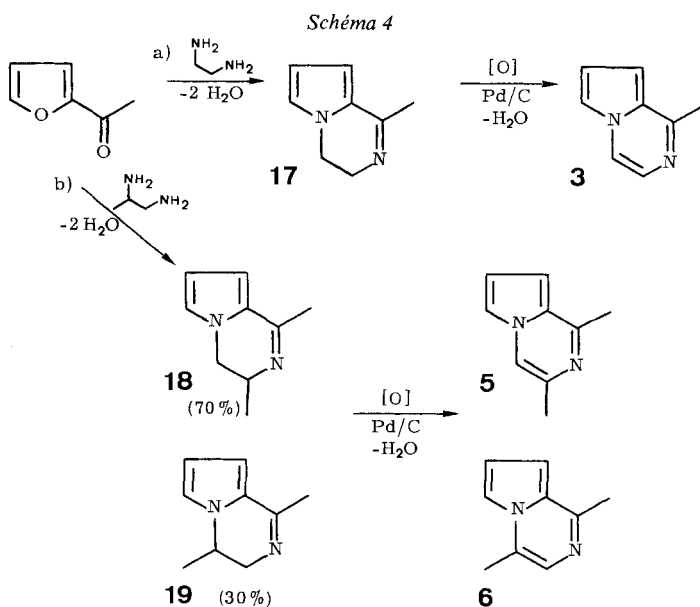
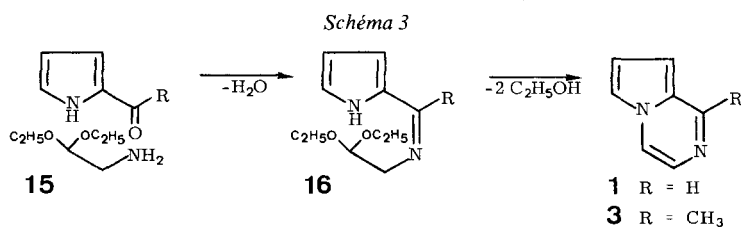
**Synthèse de pyrrolo [1,2-*a*]pyrazines. - Généralités.** Plusieurs méthodes (*Schéma 2*) ont dû être utilisées pour synthétiser les homologues mentionnés dans ce travail. Trois d'entre elles (méthodes 1, 3 et 4) procèdent à partir d'un pyrrole. Selon les méthodes 1 et 4 ce dernier est déjà porteur du futur atome de carbone C(1) du squelette bicyclique et la construction du cycle pyrazinique s'effectue soit en une

Schéma 2. Construction du squelette bicyclique selon les diverses méthodes de synthèse utilisées



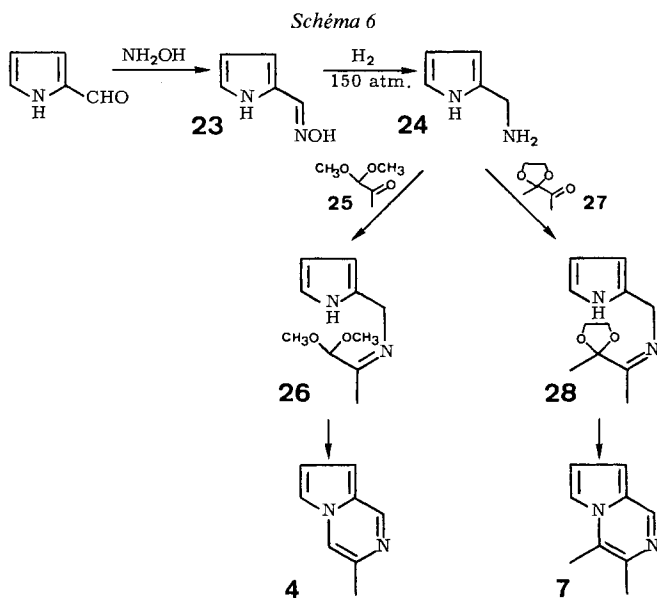
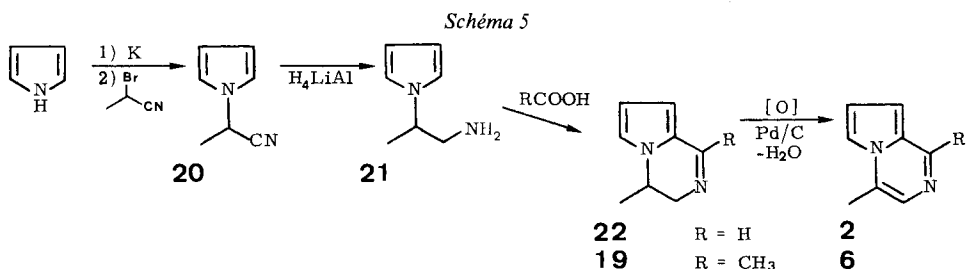
étape (introduction de  $-N(2)-C(3)-C(4)-$ , méthode 1), soit par apport successif de l'azote  $-N(2)-$  et des atomes  $-C(3)-C(4)$  (méthode 4). Dans la méthode 3, la chaîne  $-C(4)-C(3)-N(2)-$  est introduite sur l'azote pyrrolique avant fixation du C(1) et cyclisation en pyrazine. Dans la méthode 2, par contre, les cycles pyrrolique et pyrazinique sont formés simultanément, le produit de départ étant un furanne déjà porteur de C(1). Ce cycle s'ouvrira pour permettre l'introduction de la chaîne  $-N(2)-C(3)-C(4)-N(5)-$  et la formation directe d'une pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine. Comme généralement en chimie hétérocyclique, le système non substitué ou seulement mono ou dialkylé est relativement instable et sa synthèse nettement moins aisée que celle de produits multisubstitués [11]. La médiocrité du rendement de quelques réactions s'explique donc, mais de plus nous avons seulement voulu confirmer rapidement la structure des produits naturels; certaines conditions expérimentales pourraient sans doute être avantageusement modifiées et des procédés plus rentables pourraient parfois être utilisés.

a) *Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (1) et méthyl-1-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (3)* (schémas 3 et 4). Les produits **1** et **3** ont été préparés selon Herz & Tocker [12]: le pyrrolocarbaldéhyde-2 [13] (ou l'acétyl-2-pyrrole) est condensé avec la diéthoxy-2,2-éthyl-



amine (**15**) et l'eau formée est éliminée par distillation azéotropique (toluène). L'intermédiaire **16** est ensuite cyclisé par chauffage dans un mélange d'oxychlorure de phosphore et d'acide polyphosphorique. La pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine **1** (chlorhydrate) a aussi été préparée [10] par une variante de la méthode 4 (Schéma 2) où les étapes 1 et 2 sont inversées. Nous avons, d'autre part, préparé **3** par l'intermédiaire de la méthyl-1-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**17**) [14]: l'acétyl-2-furanne est chauffé durant 16 h à 135-150° dans une solution aqueuse à 84% d'éthylène-diamine, puis le dihydrodérivé **17** est chauffé à reflux dans du xylène contenant un catalyseur de déshydrogénation (Pd/C) [3]. Un essai d'oxydation de **17** par chauffage d'une solution glycolique contenant une trace d'hydroxyde de sodium et traversée par un courant d'air sec [15] s'est, par contre, révélé négatif.

b) *Diméthyl-1, 3-* (**5**) et *diméthyl-1, 4-pyrrolo [1, 2-*a*]*pyrazine (**6**) (Schéma 4b). La condensation de l'acétyl-2-furanne avec la propylène-diamine fournit un mélange des dihydro-dérivés **18** et **19** (7:3) déshydrogéné par chauffage à reflux d'une solution xylénique en présence de Pd/C. Les isomères **5** et **6** sont séparés par chromatographie gazeuse puis caractérisés par spectroscopie. Leur position de substitution





respective est déterminée sans ambiguïté par comparaison avec un échantillon de diméthyl-1,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine **6** préparée selon le Schéma 5.

c) *Méthyl-4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (2) (Schéma 5)*. Le bromo-2-propionitrile est préparé par bromuration du chlorure de propionyle, ammonolyse du bromure de bromo-2-propionyle [16] puis déshydratation de la bromo-2-propionamide [25]. Cette dernière opération a été modifiée, car le chauffage à sec d'un mélange d'amide et de pentoxyde de phosphore, exothermique, provoque la formation d'une mousse volumineuse. Au triméthylbenzène utilisé dans la préparation du chloro-acétonitrile [17], nous avons préféré le *n*-dodécane: la déshydratation est effectuée à 200°, puis le nitrile formé est distillé sous pression réduite. Le (pyrrolyl-1)-2-propionitrile (**20**) est synthétisé par alkylation du pyrrole-potassium [18]. Après réduction de **20** par l'hydrure de lithium-aluminium, on obtient la (pyrrolyl-1)-2-propylamine (**21**) [18]. Enfin, on forme le cycle pyrazinique par action d'acide formique ou acétique puis oxydation des intermédiaires **22** et **19** respectivement en méthyl-4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**2**) et en diméthyl-1,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**6**). Cette méthode, utilisée avec succès par Späth & Lederer [19] pour cycliser la tryptamine en tétrahydro-4-carboline, fournit ici un rendement très faible. Une thioformylation de l'amine **21** [20], suivie d'une cyclisation de l'intermédiaire serait probablement avantageuse [21].

d) *Méthyl-3- (4) et diméthyl-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (7) (Schéma 6)*. La pyrrole-2-carbaldéhyde-oxime (**23**) [22] a été réduite en (pyrrolyl-2)-méthylamine (**24**) selon 3 procédés: par l'hydrure de lithium-aluminium [23] (20%), par le zinc dans l'acide acétique [24] (21%) et catalytiquement sous pression en présence d'ammoniac pour éviter la formation d'amines secondaires ou tertiaires; le rendement s'élève alors à 57%. Condensée avec la diméthoxy-1,1-propanone (**25**), la (pyrrolyl)-2-méthylamine (**24**) fournit la méthyl-3-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**4**) via **26**; condensée avec le monoéthylène-acétal de la butanedione-2,3 (**27**), elle conduit à la diméthyl-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**7**) après cyclisation de **28**.

Nous remercions de Dr B. Willhalm pour sa contribution à l'interprétation et à la discussion des spectres RMN.

### Partie expérimentale

*Généralités.* - Voir [3]. *Pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (1)*. - a) *Condensation*. Dans un appareil à distiller, muni d'un séparateur d'eau, on chauffe à reflux une solution de formyl-2-pyrrole (9 g, 88 mmol) [13] et de diéthylacétal d'acétylaldéhyde (12 g, 90 mmol) dans du toluène (40 ml). Après 45 min. de reflux, la quantité théorique d'eau (1,6 ml) s'est formée et la solution primitivement incolore est devenue rouge-brun foncé. L'intermédiaire **16** (R=H) est distillé, 17 g d'huile jaune, Eb. 110°/10<sup>-3</sup> Torr.

b) *Cyclisation*. Dans un mélange d'acide polyphosphorique (110 g) et d'oxychlorure de phosphore (15 g), on introduit à 100° et en 30 min. une solution de **16** (R=H) (17 g) dans du cyclohexane (20 ml). On agite 30 min. à 75°; une mousse se forme (dégagement d'HCl) et le mélange devient noir et visqueux. Après avoir refroidi le ballon dans un bain de glace, on introduit, sous bonne agitation, 50 ml d'eau, puis verse avec précaution cette masse sur un mélange de 150 g d'hydroxyde de sodium en pastilles et 1 kg de glace. La solution obtenue est soumise à un entraînement à la vapeur et le distillat (750 ml) saturé de NaCl est extrait à l'éther (4 × 100 ml). Après séchage et évaporation du solvant, on distille la pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**1**) (19% pour les 2 étapes), liquide incolore, Eb. 98-100°/10 Torr. Des traces de formyl-2-pyrrole accompagnant ce produit sont éliminées par chromatographie sur gel de silice (hexane/acétate d'éthyle 1:1). - IR. (liq.): 3100w, 1613m, 1512w, 1463m, 1430m, 1352s, 1309s, 1245m, 1220w, 1177m, 1076m, 1035m, 1015w, 896s, 886m, 784s, 721s, 623w, 605w, 578m. - RMN:

(CDCl<sub>3</sub>): 6,68 (*m*, H-C(7) et H-C(8)); 7,24 (*m*, H-C(6)); 7,35 (*d*, *J* = 5, H-C(4)); 7,65 (*d*, *J* = 5, H-C(3)); 8,70 (*s*, H-C(1)). - SM.: 119 (10), 118 (100), 117 (8), 92 (10), 91 (47), 78 (6), 65 (10), 64 (31), 63 (21), 62 (6), 59 (7), 52 (7), 51 (5), 41 (6), 39 (11), 38 (12), 37 (6).

*Méthyl-1-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (3)*. - a) Selon le schéma 3: On procède exactement comme pour la pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine **1**, mais à partir d'acétyl-2-pyrrole (7,5 g, 68,8 mmol) et de diéthylacétal d'aminoo-acétaldéhyde (15 g, 110 mmol). On obtient 0,87 g (9,5%) de méthyl-1-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**3**), liquide incolore, Eb. 110-112°/10 Torr. - IR. (liq.): 3105*w*, 1614*m*, 1517*m*, 1465*m*, 1440*s*, 1382*s*, 1352*s*, 1310*m*, 1285*m*, 1235*m*, 1210*m*, 1081*m*, 1062*m*, 1021*w*, 950*m*, 892*m*, 872*w*, 780*s*, 720*s*, 682*w*, 612*w*, 581*m*. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,58 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(1)); 6,70 (*m*, H-C(7) et H-C(8)); 7,24 (*d*, *J* = 3, H-C(6)); 7,29 (*d*, *J* = 5, H-C(4)); 7,56 (*d*, *J* = 5, H-C(3)). - SM.: 133 (11), 132 (100), 131 (63), 105 (17), 104 (35), 91 (5), 79 (11), 78 (12), 77 (9), 66 (8), 65 (11), 64 (10), 63 (8), 52 (11), 51 (16), 50 (9), 39 (12), 38 (7).

b) Selon le schéma 4a: On chauffe 18 h à reflux un mélange d'acétyl-2-furanne (30 g, 0,27 mol), d'éthylènediamine (80 g, 1,33 mol) et d'eau (13 ml). Après distillation puis rectification on obtient 21 g (58%) de méthyl-1-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**17**), huile jaune, Eb. 70°/10<sup>-3</sup> Torr, F. ~ 26°. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2955*m*, 2875*w*, 2850*m*, 1610*s*, 1530*m*, 1478*s*, 1450*m*, 1440*w*, 1418*s*, 1370*m*, 1342*m*, 1332*s*, 1320*s*, 1265*m*, 1252*m*, 1190*m*, 1090*w*, 1080*w*, 1070*s*, 1060*w*, 1016*m*, 946*m*, 916*w*, 891*w*, 873*m*, 682*m*, 632*m*, 603*m*, 537*m*. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(1)); 3,78 (*s*, 2H-C(3) et 2H-C(4)); 6,10 et 6,37 (*m*, H-C(7) et H-C(8)); 6,62 (*m*, H-C(6)). - SM.: 135 (8), 134 (100), 133 (67), 119 (8), 107 (21), 106 (60), 104 (6), 94 (7), 93 (9), 92 (16), 79 (8), 78 (8), 77 (8), 66 (6), 65 (11), 52 (8), 51 (10), 42 (9), 41 (6), 39 (16), 27 (9).

On chauffe 15 h à reflux une solution de méthyl-1-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**17**) (2,5 g, 18,6 mmol) dans du xylène (40 ml) contenant 2,5 g de Pd/C à 10%. Après filtration, évaporation du solvant et distillation, on obtient 1,87 g (76%) de méthyl-1-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (**3**) (caractéristiques, voir ci-dessus).

Le même procédé est utilisé pour la synthèse des *diméthyl-1,3-* et *diméthyl-1,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines (5 et 6)* à partir d'acétyl-2-furanne et de propylènediamine. Mélange des diméthyl-1,3- et diméthyl-1,4-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazines (**18** et **19**) (40%), huile jaune, Eb. 65°/10<sup>-3</sup> Torr. Les 2 isomères (7:3) sont séparés par CG. (10% Apiezon L/Chromosorb, 2,5 m, 175°). L'attribution des positions de substitution à chacun des isomères a été résolue par synthèse du composé 1,4-diméthylé **19** à partir de (pyrrolyl-1)-2-propylamine **21** et d'acide acétique (vide infra).

*Diméthyl-1,3-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (18)*. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2970*m*, 2935*m*, 2905*w*, 2870*m*, 1612*s*, 1530*m*, 1480*m*, 1452*m*, 1421*s*, 1378*w*, 1370*m*, 1344*w*, 1330*m*, 1315*m*, 1305*w*, 1230*s*, 1217*m*, 1198*w*, 1146*w*, 1115*w*, 1091*w*, 1076*w*, 1068*m*, 1043*w*, 1015*w*, 605*m*. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C-C(3)); 2,27 (*d*, *J* = 2, H<sub>3</sub>C-C(1)); 3,40-4,10 (*m*, H-C(3) et 2H-C(4)); 6,12 et 6,39 (*m*, H-C(7) et H-C(8)); 6,63 (*m*, H-C(6)). - SM.: 149 (7), 148 (80), 147 (24), 134 (8), 133 (100), 132 (7), 120 (5), 107 (18), 106 (49), 105 (7), 104 (9), 92 (10), 79 (8), 78 (8), 77 (9), 65 (8), 52 (7), 51 (9), 42 (12), 41 (8), 39 (18), 27 (8).

*Diméthyl-1,4-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (19)*. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2980*m*, 2940*m*, 2895*w*, 2875*w*, 2850*w*, 1617*s*, 1531*m*, 1480*w*, 1468*m*, 1452*w*, 1422*s*, 1382*m*, 1377*w*, 1371*w*, 1330*s*, 1316*m*, 1297*m*, 1258*s*, 1251*w*, 1067*m*, 952*m*, 605*m*. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (*d*, *J* = 6, H<sub>3</sub>C-C(4)), 2,26 (*d*, *J* = 2, H<sub>3</sub>C-C(1)), 3,0-4,2 (*m*, 2H-C(3) et H-C(4)), 6,15 et 6,42 (*m*, H-C(7) et H-C(8)), 6,80 (*m*, H-C(6)). - SM.: 149 (10), 148 (100), 147 (52), 134 (6), 133 (87), 132 (12), 120 (18), 119 (5), 118 (14), 107 (16), 106 (43), 105 (5), 104 (13), 93 (12), 92 (22), 80 (8), 79 (8), 78 (7), 77 (11), 66 (5), 65 (15), 53 (5), 52 (8), 51 (12), 42 (7), 41 (9), 39 (24), 27 (11).

La déshydrogénation est effectuée, comme dans le cas du système non substitué, par reflux dans le xylène en présence de Pd/C. On obtient les isomères **5** et **6** (7:3) (79%), liquide jaune, Eb. 125°/10 Torr. Les isomères sont séparés par CG. (10% Apiezon L/Chromosorb, 2,5 m, 200°).

*Diméthyl-1,3-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (5)*. - IR. (liq.): 2960*m*, 2930*m*, 1632*m*, 1521*s*, 1458*m*, 1435*m*, 1417*m*, 1388*s*, 1372*m*, 1342*s*, 1328*m*, 1279*m*, 1241*s*, 1162*m*, 1106*w*, 1078*m*, 1029*m*, 982*w*, 929*m*, 890*m*, 805*m*, 776*m*, 720*s*. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,32 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(3)); 2,60 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(1)); 6,65 (*m*, H-C(7) et H-C(8)); 7,17 (*m*, H-C(6)); 7,40 (*s*, H-C(4)). - SM.: 147 (11), 146 (100), 145 (50), 131 (26), 118 (21), 105 (11), 104 (36), 79 (7), 78 (11), 77 (10), 52 (10), 51 (21), 50 (10), 42 (6), 39 (18).

*Diméthyl-1,4-pyrrolo[1,2-*a*]pyrazine (6)*. - IR. (CDCl<sub>3</sub>): 2950*m*, 2920*m*, 1622*m*, 1520*s*, 1497*m*, 1448*s*, 1435*s*, 1410*m*, 1395*s*, 1352*s*, 1309*m*, 1292*s*, 1228*m*, 1175*m*, 1142*m*, 1088*m*, 1058*s*, 1038*m*, 1023*w*, 985*m*, 581*m*. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,27 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(4)); 2,58 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(1)); 6,50-6,90 (*m*, H-C(7) et H-C(8)); 6,95-7,25 (*m*, H-C(6) et H-C(3)). - SM.: 147 (12), 146 (100), 145 (62), 131 (26), 118 (29), 105 (6), 104 (23), 91 (6), 78 (6), 77 (6), 65 (7), 52 (8), 51 (15), 50 (7), 39 (18).

*Méthyl-4-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (2)*. Bromo-2-propionamide: bromuration du chlorure de propionyle puis ammonolyse du bromure de bromo-2-propionyle [16]. Bromo-2-propionitrile (modification de [25]). A une suspension chauffée à 200° de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (10 g, 70 mmol) dans du dodécane (60 ml), on ajoute lentement (45 min) la bromo-2-propionamide (15,2 g, 0,1 mol). Il y a dégagement d'HBr et formation d'une masse visqueuse noire. Le bromo-2-propionitrile est distillé sous pression réduite, (51%) liquide incolore, Eb. 52-56°/30 Torr. - SM.: 135 (34), 133 (35), 81 (6), 79 (6), 54 (100), 53 (10), 52 (18), 51 (6), 27 (55).

*(Pyrrolyl-1)-2-propionitrile (20)*. Dans du pyrrole (17 g, 0,25 mol) fraîchement distillé et chauffé à reflux on introduit en 30 min., sous courant d'azote, du potassium (5 g, 0,13 at-g) et agite encore durant 30 min. jusqu'à sa disparition complète. Après addition de 60 ml de toluène absolu, on introduit lentement une solution de bromo-2-propionitrile (13,4 g, 0,1 mol) dans du toluène (60 ml). Après 24 h. de chauffage à reflux on verse le mélange sur 100 ml d'eau, sépare la phase organique et extrait à l'éther (3×30 ml). Les extraits sont réunis, séchés puis concentrés. Par distillation du résidu, on obtient 3,7 g (30%) de **20**, liquide jaune, Eb. 45-50°/10<sup>-3</sup> Torr. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3110m, 3000m, 2945m, 1550m, 1486s, 1450m, 1402m, 1381m, 1296s, 1280s, 1100s, 1082m, 1065m, 1053m, 998m, 948m, 620s. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 1,72 (d, J=8, H<sub>3</sub>C-C(2)); 4,93 (q, J=8, H-C(2)); 6,2 (m, 2H-C(β)); 6,7 (m, 2H-C(α)). - SM.: 121 (7), 120 (100), 119 (10), 106 (6), 105 (97), 94 (5), 93 (6), 92 (5), 80 (10), 78 (47), 67 (68), 66 (14), 65 (6), 54 (8), 53 (5), 52 (13), 51 (16), 41 (27), 40 (22), 39 (42), 38 (14), 27 (17).

*(Pyrrolyl-1)-2-propylamine (21)*. A une suspension d'hydrure de lithium-aluminium (0,7 g, 18,4 mmol) dans l'éther (20 ml) on ajoute lentement (10 min), sous courant de N<sub>2</sub>, une solution de nitrile **20** (2 g, 16,6 mmol) dans l'éther (10 ml). Après 2 h. d'agitation avec reflux, on décompose prudemment l'excès d'hydrure par addition de 10 ml de méthanol/éther 1:1, puis on verse sur 30 ml d'eau. Après extraction en continu (éther) et traitement habituel on isole 1,7 g (82%) de **21**, liquide incolore, Eb. 83-86°/10 Torr. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3390w, 3105w, 2980m, 2940m, 2860m, 1673w, 1545m, 1490s, 1452m, 1415m, 1378m, 1312m, 1275s, 1088s, 1062m, 951m, 638m. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 1,05 (s, H<sub>2</sub>N); 1,39 (d, J=7, H<sub>3</sub>C-C(2)); 2,85 (d, J=7, 2H-C(1)); 3,98 (sext, J=7, H-C(2)); 6,12 (m, 2H-C(β)); 6,68 (m, 2H-C(α)). - SM.: 124 (39), 95 (70), 94 (100), 93 (9), 80 (14), 78 (8), 67 (16), 53 (6), 41 (13), 39 (6), 30 (32).

*Méthyl-4-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (22)*. On chauffe 15 h. à reflux une solution de **21** (1 g, 8 mmol) dans l'acide formique à 98% (15 ml). Après évaporation de l'acide, le résidu est dissous dans 20 ml d'une solution aqueuse de NaOH (40%) et la méthyl-4-dihydro-3,4-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (**22**) est extraite à l'éther. Un échantillon a été purifié par CG. (10% Apiezon L/Chromosorb, 2,5 m, 175°). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2980m, 2940m, 2890m, 2840w, 1610s, 1470s, 1451m, 1416s, 1380m, 1343m, 1330s, 1302m, 1292s, 1218m, 1086m, 1073m, 1038s, 1031m, 1016m, 965m, 930m, 650m, 610m, 603m, 509m, 492m. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (d, J=6, H<sub>3</sub>C-C(4)); 2,9-4,3 (m, H-C(4) et 2H-C(3)); 6,18 et 6,40 (m, H-C(7) et H-C(8)); 6,82 (m, H-C(6)); 8,14 (m, H-C(1)). - SM.: 149 (22), 135 (9), 134 (100), 133 (49), 119 (35), 118 (16), 107 (5), 106 (31), 105 (14), 104 (13), 93 (12), 92 (19), 80 (9), 79 (14), 78 (8), 67 (5), 66 (5), 65 (10), 52 (8), 51 (7), 41 (8), 39 (14), 27 (7).

*Méthyl-4-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (2)* obtenue selon le procédé décrit plus haut, par chauffage à reflux (15 h.) du dihydrodérivé **22** dans le xylène, en présence de Pd/C (68%), huile jaune, Eb. ~140°/15 Torr. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3050w, 2910w, 1621m, 1518m, 1440m, 1434m, 1418m, 1400m, 1382w, 1338s, 1312s, 1292m, 1258m, 1220m, 1112m, 1106m, 1053s, 978m, 855m, 842m, 579m, 503m. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,37 (s, H<sub>3</sub>C-C(4)); 6,80 (m, H-C(7) et H-C(8)); 7,20 (m, H-C(6)); 7,32 (s, H-C(3)); 8,70 (s, H-C(1)). - SM.: 133 (10), 132 (100), 131 (56), 105 (13), 104 (30), 79 (10), 78 (10), 77 (5), 66 (6,9), 63 (8), 52 (7), 51 (7), 39 (8).

*Méthyl-3-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (4)* et *diméthyl-3,4-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (7)*. - a) *Aminométhyl-2-pyrrole (24)*. Dans un autoclave, on réduit sous pression de H<sub>2</sub> (150 Torr), 12 h. à 60° la pyrrole-2-carbaldéhyde-oxime (**23**) (17,2 g, 156 mmol) [22] en solution dans 170 ml de méthanol contenant 1,5 g de catalyseur (Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ou Ni Raney) et 40 g d'ammoniac. Après distillation, on obtient 8,6 g (57%) d'amine **24**, Eb. ~60°/10<sup>-3</sup> Torr.

b) *Méthyl-3-pyrrolo[1,2-a]pyrazine (4)*. On chauffe à reflux une solution d'aminométhyl-2-pyrrole (**24**) (9,6 g, 0,1 mol) et de diméthylacétal de pyruvaldéhyde (**25**) (13,5 g, 0,11 mol) dans du toluène (75 ml). Après distillation azéotrope de l'eau formée (séparateur d'eau), on distille **26**, 10 g (50%), huile jaune, Eb. ~90°/5·10<sup>-3</sup> Torr. On le soumet directement à la condensation en milieu oxychlorure de phosphore/acide polyphosphorique comme décrit plus haut. Le produit **4** est purifié par CG. (rdt. 1,3%), F.: 76-81°. - IR. (CDCl<sub>3</sub>): 2960m, 2935m, 1632m, 1525m, 1446m, 1427s, 1390m,

1340s, 1305s, 1248m, 1234s, 1157m, 1075s, 1038m, 605m. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,38 (d, *J* = 1, H<sub>3</sub>C-C(3)); 6,6-6,9 (m, H-C(7) et H-C(8)); 7,28 (m, H-C(6)); 7,58 (m, *J* = 1, H-C(4)); 8,70 (s, H-C(1)). - SM.: 133 (11), 132 (100), 131 (55), 105 (16), 104 (39), 91 (5), 79 (12), 78 (12), 77 (8), 66 (6), 65 (5), 64 (10), 63 (17), 52 (10), 51 (11), 50 (6), 39 (16), 39 (10).

c) *Diméthyl-3,4-pyrrolo[1,2-a]pyrazine* (7). On chauffe à reflux une solution d'aminométhyl-2-pyrrole (24) (3 g, 31 mmol) et de monoéthylèneacétal du diacétyle (27) (4g, 30,7 mmol) dans 25 ml de toluène. Après distillation azéotropique de l'eau formée (séparateur d'eau), on distille 28 (5,5 g, (86%)), huile jaune, Eb. 100°/10<sup>-3</sup> Torr. On le soumet directement à la condensation en milieu oxychlorure de phosphore/acide polyphosphorique comme décrit plus haut. Le produit 7 est purifié par CG. (0,8%), F.: 50°. - IR. (CDCl<sub>3</sub>): 2935m, 1626s, 1525m, 1442m, 1422m, 1405m, 1388m, 1378m, 1340s, 1307s, 1295m, 1236s, 1194m, 1092s, 1059s, 508m. - RMN. (CDCl<sub>3</sub>): 2,43 et 2,45 (2s, H<sub>3</sub>C-C(3) et H<sub>3</sub>C-C(4)); 6,60-6,90 (m, H-C(7) et H-C(8)); 7,18 (m, H-C(6)); 8,62 (s, H-C(1)). - SM.: 147 (11), 146 (100), 145 (65), 131 (16), 118 (14), 117 (7), 105 (18), 104 (40), 91 (5), 79 (8), 78 (12), 77 (6), 65 (7), 64 (6), 63 (18), 52 (11), 51 (16), 50 (7), 39 (11), 38 (7), 27 (8).

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] *I. Flament, M. Kohler & R. Aschiero*, *Helv.* 59, 2308 (1976).
- [2] *I. Flament & G. Ohloff*, *Helv.* 54, 1911 (1971).
- [3] *I. Flament, P. Sonnay & G. Ohloff*, *Helv.* 56, 610 (1973).
- [4] *I. Flament, P. Sonnay, B. Willhalm & G. Ohloff*, *Helv.* 59, 2314 (1976).
- [5] *J.E. Hodge*, *J. agric. Food Chemistry* 1, 928 (1953); *J.E. Hodge*, 'Symposium on Foods; the Chemistry and Physiology of Flavors', H.W. Schultz, E.A. Day & L.M. Libbey Ed., AVI Publishing Co, Westport, Conn., 1967, p. 474.
- [6] *H. Kato*, *Agric. biol. Chemistry* 31, 1086 (1967); *H. Kato & M. Fujimaki*, *J. Food Sci.* 33, 445 (1968); *H. Kato & Fujimaki*, *Agric. biol. Chemistry* 34, 1071 (1970).
- [7] *H. Shigematsu, T. Kurata, H. Kato & M. Fujimaki*, *Agric. biol. Chemistry* 35, 2097 (1971); *H. Shigematsu, S. Shibata, T. Kurata, H. Kato & M. Fujimaki*, *J. agric. Food Chemistry* 23, 233 (1975).
- [8] *A. Ruiter*, *Lebensm. Wiss. u. Technol.* 6, 142 (1973).
- [9] *G.P. Rizzi*, *J. agric. Food Chemistry* 20, 1081 (1972).
- [10] *V.I. Shvedov, L.B. Altukhova & A.N. Grinev*, *Chim. Geterotsikl. Soedin.* 1048 (1970); *Chem. Abstr.* 74, 125628v (1971). *V. I. Shvedov, L. B. Altukhova, A. V. Bocharnikova & A. N. Grinev*, *USSR Pat.* 237.153, Feb. 12, 1969; *Chem. Abstr.* 71, 13142p (1969).
- [11] *V. Boekelheide & K. Fahrenheitz*, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 458 (1961); *R.M. Acheson & M.W. Foxton*, *J. chem. Soc. (c)* 1966, 2218.
- [12] *W. Herz & S. Tocker*, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6355 (1955).
- [13] *R.M. Silverstein, E.E. Ryskiewicz & C. Willard*, *Org. Syntheses, Coll. Vol. 4*, 831 (1963).
- [14] *A.P. Dunlop & S. Swadesh* (Quaker Oats Co.), *US Pat.* 2.655.512, Oct. 13, 1953.
- [15] *Y. Nakatani & Y. Yanatori*, *Agric. biol. Chemistry* 37, 1509 (1973).
- [16] *E. Fourneau & V. Nicolitch*, *Bull. Soc. chim. France* 43, 1232 (1928).
- [17] *D. B. Reischer & E. C. Horning*, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*, 144 (1963).
- [18] *W. Herz, D. S. Raden & D. R. K. Murty*, *J. org. Chemistry* 21, 896 (1956).
- [19] *E. Späth & E. Lederer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 63, 2102 (1930).
- [20] *A.R. Todd, F. Bergel, Karimullah & R. Keller*, *J. chem. Soc.* 1937, 361; *A.R. Todd, F. Bergel & Karimullah*, *J. chem. Soc.* 1936, 1557.
- [21] *I. Fleming & J. Harley-Mason*, *J. chem. Soc. (C)* 1966, 425.
- [22] *N. Putochin*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 59, 1995 (1926).
- [23] *D.R. Smith, M. Maienthal & J. Tipton*, *J. org. Chemistry* 17, 294 (1952); *C.R. Walter*, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 5186 (1952).
- [24] *R. Schröter*, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl) II* (1), 499 (1957).
- [25] *C. Moureu & R.L. Brown*, *Bull. Soc. chim. France* 27, 901 (1920).