

Yvette Mettey et Jean-Michel Vierfond*

Faculté de Médecine et Pharmacie, 34, rue du Jardin des Plantes,

86034 Poitiers, France

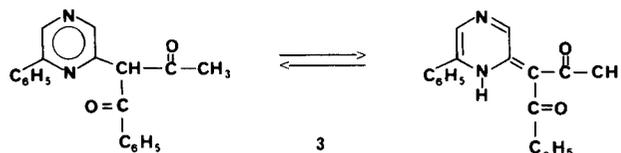
Reçu le 3 Septembre 1984

L'action du phényllithium sur la pyrazine, la méthyl pyrazine et l'acétonyl pyrazine conduit à des produits d'addition sur une ou sur deux liaisons iminiques du noyau pyrazine. L'addition de benzoate de méthyle au milieu réactionnel entraîne la formation de produits C ou N condensés à partir des intermédiaires lithiés formés. Nous n'avons pas isolé de produits issus d'une métallation des chaînes latérales ($-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$).

J. Heterocyclic Chem., **23**, 1051 (1986).

Au cours de nos travaux antérieurs sur la méthyl-2 quinoxaline [1], nous avons montré que le phényllithium s'additionne facilement sur les liaisons iminiques du noyau pyrazine. L'amidure lithié ainsi formé, se condense avec le benzoate de méthyle pour donner un amide. Ces résultats sont analogues aux observations de Giam et coll. [2] en série pyridine et en accord avec l'étude en ^1H et ^{13}C de Van der Stoel et Van der Plas [3] [4] sur les diazines. En revanche, les travaux de Behun et Levine [5] sur la méthyl pyrazine et Chakrabarty et Levine [6] sur l'acétonyl pyrazine décrivent, par action du phényllithium, une métallation de la Chaîne latérale suivie de condensation avec le benzoate de méthyle pour obtenir respectivement les composés **1**, **2** et **3**.

Devant la diversité de ces observations faisant apparaître soit une addition nucléophile, soit une métal-

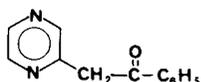


lation, nous avons entrepris d'étudier le comportement du phényllithium sur la pyrazine, la méthylpyrazine et l'acétonyl pyrazine.

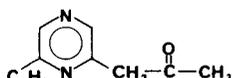
Nous avons mené l'expérimentation dans les conditions opératoires suivantes: le solvant est l'éther éthylique, utilisation de 2 moles de phényllithium pour 1 mole de diazine, addition de benzoate de méthyle comme électrophile. Enfin, n'ayant pas observé de différences de réactivité entre $+20^\circ$ et l'ébullition de l'éther éthylique, nous avons comparé les résultats obtenus pour deux températures de réaction: -40° et $+20^\circ$.

Les structures ont été déterminées par ir, ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse.

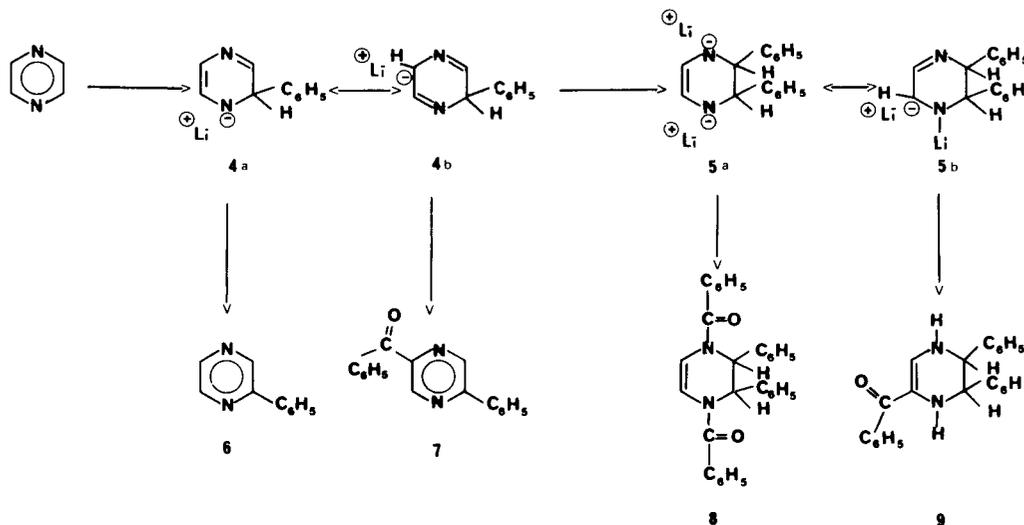
La pyrazine traitée dans ces conditions à -40° , conduit essentiellement au composé **6** (20%). Par contre à la température de $+20^\circ$ on isole d'un mélange les produits **6** (5%), **7** (2%), **8** (20%) et **9** (10%).



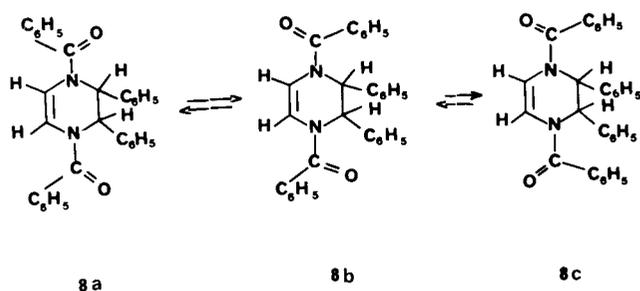
1



2

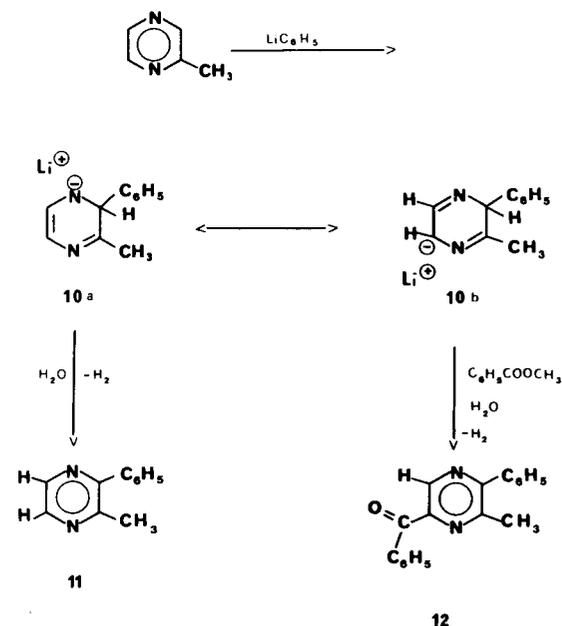


Pour les températures choisies, le déroulement de la réaction est nettement différent: en effet à -40° on observe une mono-addition du phényllithium suivie d'une réaromatization (composé **6**), alors qu'à 20° il y a formation d'un diamidure stable qui se condense avec le benzoate de méthyle en donnant les composés **8** et **9**. La structure du produit **6** est déterminée sans difficulté; le composé **7** présente deux doublets à 9,15 (en *ortho* du C_6H_5) et 9,35 (en *ortho* du C_6H_5CO) $J = 1,4$ Hz en accord avec un couplage para [4]. La structure du produit **8**, complexe en ^{13}C a été étudiée plus en détail en ^{13}C : la présence de pics vers 168 et 169 ppm confirme l'existence de deux fonctions amides. On peut alors envisager, outre une isomérisie cis-trans, trois conformations en équilibre:



Cet équilibre a été examiné à -33° et $+80^\circ$. On observe à -33° , 3 pics à 169,3, 168,5, 168,4 ppm ($-N-C=O$) attribués pour 168,5 à la forme **8a**, 169,3 et 168,4 à la forme **8b**. La conformation **8c** n'est pas apparente. Les carbones éthyléniques présentent le même phénomène: signal à 110,3 ppm attribuable à la forme **8a**, deux signaux à 114,0 et 107,7 ppm correspondant à la forme **8b**, ainsi que les carbones sp^3 : 55,9 ppm pour la forme **8a**, 62,1 ppm et 57 ppm pour la forme **8b**. Les spectres effectués à $+80^\circ$ montrent la disparition de ces trois pics au profit d'un seul, aussi bien pour le carbonyle que pour les carbones éthyléniques et les carbones hybridés sp^3 . La conformation **8c** n'a pas pu être mise en évidence [7]. Pour le composé **9**, on observe en ^{13}C deux protons échangeables par D_2O et un doublet à 6,9 ppm attribuable à l'hydrogène éthylénique. Les protons en position 2 et 3 donnent deux doublets à 3,8 et 4,35 ppm ($J = 7$ Hz). Par ailleurs la ^{13}C confirme la condensation du benzoate de méthyle.

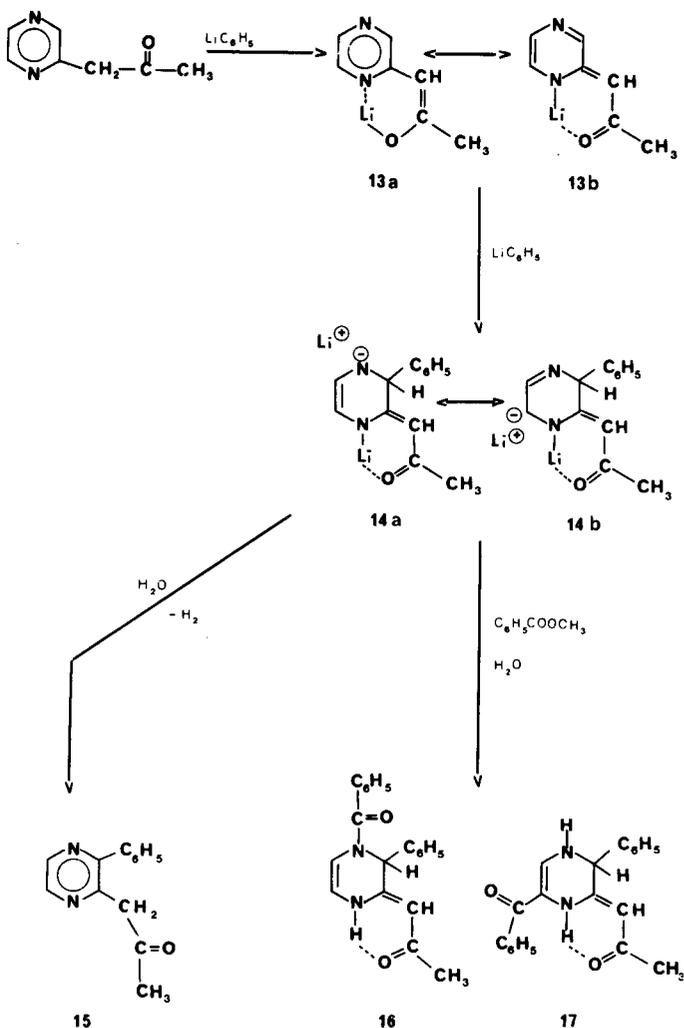
La méthyl pyrazine soumise aux mêmes conditions opératoires conduit à un mélange d'où on extrait deux composés majoritaires **11** et **12**. A -40° les rendements sont respectivement de 12% et 9%. Pour une température de 20° , ils sont de 16% et 18%. Contrairement au cas de la pyrazine, on observe dès -40° une condensation avec le benzoate de méthyle mais il s'agit d'une condensation au carbone (composé **12**). Les rendements de ces deux produits sont améliorés en travaillant à $+20^\circ$.



Pour la méthyl pyrazine, nous n'avons pas observé une métallation du méthyle, ni isolé de produit issu d'une condensation à l'azote. Le composé **11** présente en ^{13}C deux doublets à 8,40 ppm montrant sur un étalement l'existence d'un système AB ($J = 2,3$ Hz) favorable à un couplage ortho [3]. Le dérivé **12** présente en ^{13}C un singulet à 9,2 ppm dû à l'effet ortho du C_6H_5CO .

L'acétyl pyrazine, dans les conditions habituelles, et à -40° réagit lors de l'addition du phényllithium en donnant un précipité jaune (intermédiaire **13a**) mais après addition du benzoate de méthyle puis hydrolyse, on retrouve l'acétyl pyrazine et environ 1% de phényl-3 acétyl pyrazine **15**. En revanche à $+20^\circ$, on isole du mélange réactionnel trois composés **15**, **16** et **17** avec des rendements de 8%, 27% et 4%.

L'intermédiaire **13a**, isolable du milieu réactionnel, est obtenu aussi bien par action du butyllithium, du diisopropylamide de lithium que du phényllithium. En ^{13}C ($DMSO-d_6$) on observe un abaissement du déplacement chimique des protons aromatiques (3 pics à 7,65, 7,75 et 8,0 ppm), disparition du signal à 4 ppm (CH_2 de l'acétyl pyrazine) et apparition d'un singulet à 5,10 ppm. Ces éléments sont en accord avec la structure **13a-13b** qui ensuite, par addition nucléophile d'une seconde molécule de phényllithium conduit à l'intermédiaire **14a-14b**. En travaillant à $+20^\circ$, ou à l'ébullition du solvant, conditions expérimentales utilisées par Chakrabarty et Levine [6], nous avons isolé les composés **15** et **16** dont les constantes physiques (F et Eb) et les caractéristiques spectrographiques sont analogues à celles décrites par ces auteurs pour les composés **2** et **3**.



Pour le produit **15**, il s'agit de la phényl-3 acétyl pyrazine et non de la phényl-6 acétyl pyrazine. Le composé **16** montre en spectrométrie de masse un pic moléculaire $M^+ = 318$ alors que la structure proposée précédemment (formule **3**) correspond à une masse de 316. Par ailleurs, en $\text{rmn } ^{13}\text{C}$, un singulet à 168,29 ppm confirme la présence de la fonction amide résultant d'une N condensation. Enfin en $\text{rmn } ^1\text{H}$ on observe un proton échangeable à 11,3 ppm (-NH). A côté des produits **15** et **16**, nous avons en outre isolé un composé de formule **17** caractérisé par: une masse $M^+ = 318$ deux fonctions cétoniques à 195,7 et 182,8 ppm en $\text{rmn } ^{13}\text{C}$, excluant une N condensation, et la présence de 2 protons échangeables à 12,3 et 8,2 ppm en $\text{rmn } ^1\text{H}$. Cette structure a été confirmée par diffraction aux rayons X [8].

Cette étude montre, que contrairement aux observations de Levine et coll. [5], [6], le phényllithium ne permet pas de métalliser les chaînes latérales portées par un noyau pyrazine (méthyl pyrazine et acétyl pyrazine). En revanche, nous avons observé, en accord avec Van der Plas et

coll. [3] [4] que le phényllithium se comporte comme un nucléophile et s'additionne sur les liaisons iminiques du noyau de la pyrazine. De plus, nous avons isolé des produits résultant d'une double addition du phényllithium sur la pyrazine: **8** et **9**. Les intermédiaires lithiés formés présentent des stabilités variables. La plupart d'entre eux peuvent cependant être piégés par addition de benzoate de méthyle, donnant ainsi des produits de C ou N condensation, contrairement au chloroformiate de méthyle, trifluoroacétate d'éthyle, ou aux chlorures d'acétyl ou de benzoyle précédemment testés [4]. Les intermédiaires dihydrogénés des pyrazines étudiées existent sous deux formes mésomères (**4a** et **4b**, **10a** et **10b**). Les dihydro-1,2 pyrazines (**4a** et **10a**) sont instables et s'aromatisent spontanément pour conduire aux produits **6** et **11**. Par contre les dihydro-2,5 pyrazines (**4b** et **10b**) sont plus stables et donnent par condensation au carbone les composés **7** et **12**. Les intermédiaires tétrahydrogénés sont stables et permettent d'isoler des produits C ou N condensés: les tétrahydro-1,2,3,4 pyrazines (**5a** et **14a**) donnent facilement les produits N condensés **8** et **16**. Au contraire, les tétrahydro-1,2,3,6 pyrazines (**5b** et **14b**) livrent des proportions plus faibles de dérivés C condensés **9** et **17**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au banc de Köfler. Les spectres de $\text{rmn } ^1\text{H}$ ont été établis sur Varian EM 360, les spectres de $\text{rmn } ^{13}\text{C}$ sur Varian CFT 20 (référence TMS) [9] et les spectres de masse ont été réalisés sur VG 70-70 F.

Les analyses élémentaires ont été exécutées sur appareil Perkin-Elmer 240 [10].

La pyrazine et la méthyl pyrazine sont des produits commerciaux redistillés au moment de l'emploi. L'acétyl pyrazine a été préparée selon la méthode proposée par Levine et coll. [5].

Procédé général.

Dans un réacteur de 500 ml, balayé par un courant d'azote et muni d'un réfrigérant à reflux avec garde à chlorure de calcium, on introduit à la température ambiante l'éther anhydre (150 ml) puis le lithium coupé en petits morceaux (1,4 g, 0,20 atome-g), et enfin lentement le bromobenzène (16,2 g, 0,10 mole). Après 90 minutes d'agitation, on ajoute goutte-à-goutte l'hétérocycle (0,05 mole) dilué dans l'éther anhydre. On agite le mélange pendant 2 heures à température ambiante puis on additionne le benzoate de méthyle (13,6 g, 0,10 mole). Après 2 heures, on hydrolyse. On extrait par l'éther, puis par le chloroforme, lave les phases organiques à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Les extraits sont réunis, évaporés puis chromatographiés sur colonne de silice. Réactions à -40° : le phényllithium est préparé dans les conditions habituelles puis réfrigéré à -40° avant l'addition de l'hétérocycle. La suite de la réaction est effectuée à la même température, le mélange réactionnel est ramené à la température ambiante avant l'hydrolyse.

Dérivés de la pyrazine: isolement des composés **6**, **7**, **8** et **9**.

Une première chromatographie sur colonne de silice, élution au chloroforme, élimine dans les fractions de tête le benzoate de méthyle qui n'a pas réagi, et les résines. Les fractions médianes évaporées, donnent un précipité jaune par traitement au benzène (composé **9**). Une seconde chromatographie sur colonne de silice, élution benzène-hexane, puis benzène, permet d'obtenir le composé **7**, puis un mélange des produits **6** et **8**. Ce mélange, traité par l'éther éthylique livre un précipité

blanc (composé **8**), la solution contenant le composé **6**. Ce dernier est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole.

Phényl-2 pyrazine **6** [3].

Ce produit est cristallisé beige clair, rendement à 20° = 5%, rendement à -40° = 20%, F = 73°, F = 70-70,5° [3]; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 7,35-7,65 (multiplet) 3 H, 7,90-8,25 (multiplet) 2 H, 8,5 (doublet) J = 2,4 Hz, 1 H, 8,65 (2 doublets) J = 2,4 Hz, J = 1,4 Hz, 1 H, 9,9,10 (doublet) J = 1,4 Hz, 1 H; spectre de masse: m/e (abondance relative) 156 (100, M⁺), 129 (8), 103 (75).

Anal. calculé pour C₁₀H₈N₂: C, 76,90; H, 5,16; N, 17,94. Trouvé: C, 76,82; H, 5,30; N, 17,76.

Phényl-2 benzoyl-5 pyrazine **7**.

Ce produit est cristallisé beige, rendement à 20° = 2%, F = 120°; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 7,30 à 7,70 (massif) 6 H, 8 à 8,25 (massif) 4 H, 9,15 (doublet) J = 1,4 Hz 1 H, 9,35 (doublet) J = 1,4 Hz 1 H; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1670 (C = O conjugué); spectre de masse: m/e (abondance relative) 260 (41), 105 (100), 77 (73).

Anal. calculé pour C₁₇H₁₂N₂O: C, 78,44; H, 4,65; N, 10,76. Trouvé: C, 78,29; H, 4,65; N, 10,74.

Tétrahydro-1,2,3,4 diphenyl-2,3 dibenzoyl-1,4 pyrazine **8**.

Ce composé se présente sous forme de poudre blanche, rendement à 20° = 20%; F = 170-172°; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 5,40 (pic) 1H, 5,90 (pic) 1H, 6,20 (pic) 1H, 6,50 (pic) 1H, 7,0 à 7,6 (massif) 20 H; $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (deutériorchloroforme): 55,75 (doublet), 110,03 (doublet), 125,8, 126,3, 126,45, 128, 128,2, 128,7, 130,6 (doublets), 133,67 et 137,25 (singulets), 168,06 (singulet); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3100 (CH aromatiques), 1650-1680 (amide); spectre de masse = m/e (abondance relative) 444 (28, M⁺), 339 (8), 105 (100), 77 (39).

Anal. calculé pour C₃₀H₂₄N₂O₂: C, 81,05; H, 5,44; N, 6,30. Trouvé: C, 80,96; H, 5,49; N, 6,38.

Tétrahydro 1,2,3,4 diphenyl-2,3, benzoyl-5, pyrazine **9**.

C'est un produit cristallisé jaune, rendement à 20° = 10%, F = 211-212°; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 3,8 (doublet) (J = 7 Hz) 1 H, 4,35 (doublet) (J = 7 Hz) 1 H, 5,40 (massif échangeable) 2 H, 6,9 (doublet) 1 H, 7,1 à 7,7 (massif) 15 H; $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (deutériorchloroforme): 60,6 (doublet), 63,6 (doublet), 122,4 (singulet), 127,4, 127,7, 127,8, 128, 128,1, 128,3, 129,8, 133,7 (doublets), 138, 138,9 et 139,3 (singulets), 186,8 (singulet); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3300 (NH) 1640 (C = O); spectre de masse: m/e (abondance relative) 340 (84, M⁺), 263 (20), 249 (8), 105 (43), 91 (89), 77 (100).

Anal. calculé pour C₂₃H₂₀N₂O: C, 81,14; H, 5,92; N, 8,23. Trouvé: C, 81,07; H, 6,17; N, 8,37.

Dérivés de la méthyl pyrazine: isolement des composés **11** et **12**.

On utilise le procédé général puis on chromatographie sur silice en éluant par le benzène et le chloroforme. Une seconde chromatographie est nécessaire (hexane 75/acétate d'éthyle 25) pour isoler des produits pratiquement purs.

Méthyl-2 phényl-3 pyrazine **11**.

Ce composé est un liquide orange, rendement à -40°: 12%, rendement à +20° = 16%; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 2,6 (singulet) 3 H, 7,30 à 7,60 (massif) 5 H, 8,40 (2 doublets) (J = 2,3 Hz) 2 H.

Anal. calculé pour C₁₁H₁₀N₂: C, 77,62; H, 5,92; N, 16,46. Trouvé: C, 77,60; H, 6,00; N, 16,40.

Méthyl-2 phényl-3 benzoyl-6 pyrazine **12**.

Ce composé se présente sous forme de poudre blanche, rendement à 20°: 18%, rendement à -40° = 9%, F = 82-83° (hexane); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 2,75 (singulet) 3 H, 7,3-7,8 (massif) 8 H, 8-8,3 (massif) 2 H, 9,2 (singulet) 1 H; $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (deutériorchloroforme): 23,24 (quadruplet), 127,5 à 133,2 (10 doublets), 135,8 et 137,8 (singulets), 142,48 (doublet), 146,9, 150 et 155,5 (singulets), 192,1 (singulet); spectre de masse: m/e (abondance relative) 275 (25, M + 1) 274 (36, M⁺), 246 (16), 245 (19), 105 (100), 77 (54).

Anal. calculé pour C₁₈H₁₄N₂O: C, 78,81; H, 5,14; N, 10,21. Trouvé: C, 78,89; H, 5,26; N, 10,13.

Dérivés de l'acétyl pyrazine: isolement des composés **15**, **16**, **17**.

On utilise le procédé général puis les extraits sont chromatographiés sur colonne de silice en éluant par le benzène, puis le chloroforme (composé **16**, puis composé **15**), enfin l'acétate d'éthyle (composé **17**).

(Phényl-3 pyrazinyl-2)-1 propanone **15**.

C'est un liquide visqueux brun clair rendement à 20° = 8%; Eb = 133-135° pour 0,5 mm Hg; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 2,15 (singulet) 3 H, 4 (singulet) 2 H, 7,30-7,50 (pic) 5H, 8,50 (pic) 2H; ir: $\nu \text{ cm}^{-1}$, 3100 (CH aromatiques) 1740 (C = O).

Anal. calculé pour C₁₃H₁₂N₂O; C, 73,56; H, 5,70; N, 13,20. Trouvé: C, 73,34; H, 5,48; N, 13,01.

Méthacylidène-2 phényl-3 benzoyl-4 tétrahydro 1,2,3,4 pyrazine **16**.

Ce produit est cristallisé jaune, rendement à 20° = 27%, F = 208-210° (méthanol); $\text{rnm } ^1\text{H}$ (deutériorchloroforme): 2,15 (singulet) 3H, 5,4 (singulet) 1H, 5,7-6 (massif) 2H, 6,30 (singulet) 1H, 7,20-7,70 (massif) 10H, 11,3 (pic échangeable) 1H; $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (deutériorchloroforme): 29,7 (quadruplet), 54,59 (doublet), 97,79 (doublet), 110,54 (doublet), 111,17 (doublet), 127,06 à 130,94 (10 doublets), 133,69 (singulet), 137,16 (singulet), 149,8 (singulet), 168,29 (singulet), 198,77 (singulet); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3300 (NH) 3150 (CH aromatiques) 1680 (C = O) 1650 (C = O amide); spectre de masse: m/e (abondance relative) 318 M⁺ (27), 213 (100), 169 (40), 105 (77), 77 (15).

Anal. calculé pour C₂₀H₁₈N₂O₂: C, 75,45; H, 5,70; N, 8,80. Trouvé: C, 75,38; H, 5,58; N, 8,93.

Méthacylidène-2 phényl-3 benzoyl-6 tétrahydro 1,2,3,4 pyrazine **17**.

Se présente sous forme d'un produit cristallisé beige, rendement à 20° = 4%, F = 208°; $\text{rnm } ^1\text{H}$ (DMSO-d₆): 2,0 (singulet) 3H, 5,15 (singulet) 1H, 5,35 (pic) 1H, 7,15 (multiplet) 1H, 7,30 à 7,70 (massif) 10H, 8,2 (multiplet échangeable) 1H, 12,35 (pic échangeable) 1H; $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ (DMSO-d₆): 29,28 (quadruplet), 55,16 (doublet), 93,59 (doublet), 112,57 (singulet), 126,74 à 130,64 (10 doublets), 136,16 (doublet), 138,1, 141,96, 147,99 (3 singulets), 182,84 (singulet), 195,72 (singulet); ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3250 (NH) 1630 (C = O); spectre de masse: m/e (abondance relative) 319 (24, M + 1), 318 (100, M⁺), 275 (15), 274 (11), 273 (14), 213 (7), 115 (23), 105 (54), 91 (15), 77 (25), 43 (73).

Anal. calculé pour C₂₀H₁₈N₂O₂: C, 75,45; H, 5,70; N, 8,80. Trouvé: C, 75,42; H, 5,68; N, 8,90.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] Y. Mettey, J. M. Vierfond, C. Thal et M. Miocque, *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 133 (1983).
- [2] C. S. Giam, E. E. Knauss et F. M. Pasutto, *J. Org. Chem.*, **39**, 3565 (1974).
- [3] R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim.*, **97**, 116 (1978).
- [4] R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, H. Jongejan et L. Hoeve, *Rec. Trav. Chim.*, **99**, 234 (1980).
- [5] J. D. Behun et R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5157 (1959).
- [6] S. K. Chakrabarty et R. Levine, *J. Heterocyclic Chem.*, **4**, 109 (1967).
- [7] Nous remercions Monsieur Claude Rabiller pour l'établissement et l'interprétation des spectres de $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ à température variable.
- [8] B. Viossat, N. Rodier, Y. Mettey et J. M. Vierfond, *Acta Cryst.*, **C40**, 332 (1984).
- [9] Nous remercions Madame Jacqueline Mahuteau pour l'enregistrement des spectres de $\text{rnm } ^{13}\text{C}$ et pour de fructueuses discussions.
- [10] Nous remercions Mademoiselle Sophie Mairesse Lebrun qui a effectué les analyses élémentaires.

English Summary.

The action of phenyllithium on pyrazine, 2-methyl pyrazine and acetyl pyrazine gave mono- or di-addition products with azomethine bonds of pyrazine. The adducts can be condensed with methyl benzoate to give C or N condensed derivatives. No product with initial metalation of methyl or acetyl groups was observed.