

## KURZE MITTEILUNGEN

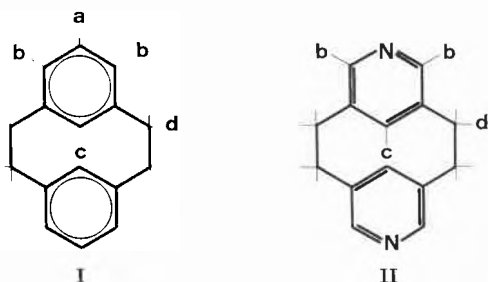
Bis am 20. des Monats bei der Redaktion eingehende Kurze Mitteilungen werden in der Regel am 15. des folgenden Monats veröffentlicht  
Es werden auch Manuskripte aus dem Ausland angenommen

## Synthese von [2.2] (3,5) Pyridinophan\*

## Summary

The action of sodium on 3,5-di-chloromethyl-pyridine produced [2.2] (3,5) pyridinophane in low yield (~2%). The structure of the new ring system was confirmed by NMR and mass spectra analyses.

Der räumliche Aufbau des erstmals von M. PELLEGRIN<sup>1</sup> dargestellten [2.2] Metacyclophanen (I) ist heute dank den Arbeiten von W. BAKER<sup>2</sup> *et al.* (Dehydrierung zu Pyren), C. J. BROWN *et al.*<sup>3</sup> (Kristallstrukturanalyse) und N. L. ALLINGER *et al.*<sup>4</sup> (UV-Spektrum) recht gut bekannt. Die beiden Benzolringe sind treppenförmig fixiert und haben eine schwache Wannenform, wobei vor allem das *c*-Proton tragende Kohlenstoffatom oberhalb der Ringebene liegt (0,143 Å). In einem Pyridinophan der Konstitution II müßten ähnliche sterische Verhältnisse vorliegen, d. h. die Pyridinringe sollten einen nichtebenen, wannenförmigen Aufbau zeigen<sup>5</sup>.



Wir haben uns im Zusammenhang mit der Synthese stickstoffhaltiger Coronaphene<sup>6</sup> für die Reihe der [2.2. ...]- (3,5) Pyridinophane interessiert. Es ist uns nun gelungen, das kleinste Ringsystem dieser Verbindungsgruppe, [2.2] (3,5) Pyridinophan (II) in reiner Form darzustellen. 3,5-Di-chlormethyl-pyridin<sup>7</sup> wurde bei  $-80^{\circ}\text{C}$  in Tetrahydrofuran mit Natrium bei Gegenwart von Tetraphenyläthylen umgesetzt. Das rohe Reaktionsprodukt chromatographierten wir an Alox, wobei vorerst durch

Eluieren mit *n*-Hexan Tetraphenyläthylen und Tetraphenyläthan entfernt wird. [2.2] (3,5) Pyridinophan konnte dann durch Eluieren mit Methylenchlorid/Methanol (99:1) in nicht ganz reiner Form erhalten werden. Kristallisation aus Hexan/Methylenchlorid ergab die analysenreine Verbindung. Sie bildet farblose Nadelchen, welche bei  $236-237^{\circ}\text{C}$  schmelzen. Ausbeute 2%. Analyse (ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$  C 79,96 H 6,71 N 13,32%; gef. C 79,77 H 6,73 N 13,40%) und massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung ergaben die berechneten Werte.

Ein wichtiger Beitrag zur Konstitutionsaufklärung ergab sich aus dem Massenspektrum. Der Molekül-Ionenpeak erscheint bei der berechneten Massenzahl  $m/e$  210. Auffallend ist das außergewöhnlich intensive Fragment  $\text{M} - \text{H}$  ( $m/e$  209). Die Fragmentierung  $\text{M} - \text{CH}_3$  ( $m/e$  195) deutet auf eine schon in der Metacyclophanreihe beobachtete intramolekulare H-Umlagerung<sup>8</sup> hin. [2.2]-Metacyclophan unterscheidet sich in seinem Massenspektrum durch die Abspaltung von Äthylen sehr charakteristisch von den höheren [2.2. ...] Metacyclophanen. Dieser Zerfall kann nun auch bei [2.2] (3,5) Pyridinophan beobachtet werden. Das Fragment  $\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4$  erscheint als sehr intensiver Peak mit der Massenzahl  $m/e$  182 (metastabiler Peak bei  $m/e$  158). Das Massenspektrum deutet also auf einen dem [2.2] Metacyclophan verwandten Aufbau des neuen Ringsystems hin.

Tabelle 1. Zuordnung der Protonenresonanzsignale von [2.2] (3,5) Pyridinophan; Spektren aufgenommen in Deuteriochloroform bei 100 MHz mit TMS als interne Referenzsubstanz

[2.2] Metacyclophan $\delta$ (in p. p. m.)	[2.2] (3,5) Pyridinophan $\delta$ (in p. p. m.)
$\text{H}_a$ 7,26	—
$\text{H}_b$ 7,03	8,38 } $\text{A}_2\text{X}$ -Spektrum
$\text{H}_c$ 4,25	
$\text{H}_d$ 3,05/2,05	3,22/2,18
AA'BB'-Spektrum (Schwerpunkte des Multipletts)	AA'BB'-Spektrum (Schwerpunkte des Multipletts)

Diese Vermutung fand auch im Protonenresonanzspektrum (vgl. Tabelle 1) eine Bestätigung. Erwartungsgemäß liegen die ein  $\text{A}_2\text{X}$ -Spektrum bildenden Signale der aromatisch gebundenen *b*- und *c*-Protonen im Pyri-

\* Eingegangen am 18. August 1967.

<sup>1</sup> *Recu. Trav. Chim. Pays-Bas* 18 (1899) 458.

<sup>2</sup> *J. Chem. Soc.* 1951, 1114; *Chem. & Ind.* 1950, 77.

<sup>3</sup> *J. Chem. Soc.* 1953, 3278.

<sup>4</sup> *J. Amer. Chem. Soc.* 83 (1961) 1974.

<sup>5</sup> Vgl. dazu auch die Untersuchungen von W. BAKER *et al.* (*J. Chem. Soc.* 1958, 3594) und M. ROSENBLUM *et al.* (*Tetrahedron Letters* 1962, 423) über [2.2] (2,6) Pyridinophan.

<sup>6</sup> R. PETER und W. JENNY, *Helv. Chim. Acta* 49 (1966) 2123.

<sup>7</sup> KYOSUKE TSUDA *et al.*, *Pharm. Bull. (Japan)* 1 (1953) 144.

<sup>8</sup> W. JENNY und K. BURRI, *Chimia* 21 (1967) 187.

dinderivat bei tieferem Feld als diejenigen im [2.2] Metacyclophan. Diese Verschiebung nach tieferem Feld ist auch deutlich bei den aliphatischen *d*-Protonen feststellbar. [2.2] (3,5) Pyridinophan muß in seinem sterischen Aufbau dem [2.2] Metacyclophan sehr ähnlich sein. Dies kommt vor allem zum Ausdruck in der starken Verschiebung des Signals des *c*-Protons nach höherem Feld ( $\delta$  4,51, magnetische Anisotropie des benachbarten Pyridinringes) und in der Ausbildung eines AA'BB'-Spek-

trums durch die aliphatisch gebundenen *d*-Protonen (fixierte, nicht drehbare C-C-Bindung).

Eine ausführliche Publikation dieser Arbeit wird in den *Helv. Chim. Acta* erscheinen.

W. JENNY und H. HOLZRICHTER

Forschungslaboratorien der  
CIBA Aktiengesellschaft, Basel, Farbstoffabteilung  
Institut für organische Chemie der Universität Bern

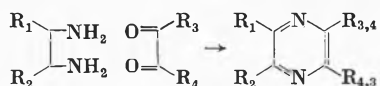
## Synthesis of Ethyl-trimethyl-pyrazine, a new Constituent of Cocoa Aroma\*

A recent study<sup>1</sup> of cocoa aroma by preparative gas-liquid chromatography has yielded, among a relatively important group of pyrazines, the ethyl-trimethyl-pyrazine (ETMP) a new substance<sup>2</sup> for which we have found no description in the literature, ETMP was identified by comparison of its infra-red and mass spectra with those of a synthetic sample. ETMP was synthesized<sup>3</sup> as reference compound in various ways such as direct condensation, side chain or ring halogenation, metalation, followed by alkylation.

### I. Synthesis of Ethyl Trimethyl Pyrazine

Cyclisation between an  $\alpha$ -dicetone and an  $\alpha$ -diamine – (in ethereal solution/room temperature<sup>4</sup>):

1.  $R_2 = R_3 = R_4 = \text{CH}_3$  and  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$



2.  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$  and  $R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$

The starting  $\alpha$ -diamine was prepared by reduction with Raney nickel alloy or lithiumaluminiumhydride (excess of  $\text{LiAlH}_4$ /8 hours reaction / decomposition with ethyl acetate) of the corresponding dioxime. Its hydrochloride (+ HCl) was found easier to isolate and dry (azeotropic distillation e.g. with isopropanol) and could react directly with the diketone (a few KOH pellets were added). Tetramethyl-pyrazine being also formed during the preparation of the diamine, yields were low and in some cases did not exceed 5%. ETMP was either recovered by preparative gas-liquid chromatography or by fractional distillation (85 to 90°/10 Torr).

\* Received September 20, 1967.

<sup>1</sup> J. P. MARION, F. MUGGLER-CHAVAN, R. VIANI, J. BRICOUT, D. REYMOND and R. H. EGLI, *Helv. Chim. Acta* 50 (1967) 1509.

<sup>2</sup> Mentioned at the A. C. S. Meeting, Chicago, 10th – 15th September, 1967.

<sup>3</sup> Literature is mentioned when analogy was made with already known conditions of pyrazinic synthesis.

Structures of intermediate substances were confirmed by mass and/or infra-red spectra of GLC purified samples. Reaction yields ( $\gamma$ ) given are conversion rates for one or two essays and can, therefore, certainly be improved.

<sup>4</sup> T. ISHIGURO and M. MATSUMURA, *Chem. Abstr.* 52 (1958) 11862.

3.  $R_1 = R_3 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{H}$  and  $R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$  equimolecular amounts of pentane-2,3-dione and diamino-1,2-propane, stirred in diethyl ether, give a mixture of 3-ethyl-2,6-dimethyl-pyrazine (Kováts retention index<sup>5</sup> SE 30/160° = 1080) 3-ethyl-2,5-dimethyl-pyrazine (1105) and the two corresponding-5,6-dihydro derivatives (1130). These last ones have been dehydrogenated by reflux of the mixture with KOH pellets. After distillation, the ethyl-dimethyl-pyrazines mixture obtained was methylated with  $\text{CH}_3\text{Li}$  (6) ( $\text{CH}_3\text{I}$ , Li) to yield ETMP ( $\gamma = 34\%$ ).

4.  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{CH}_3$  and  $R_4 = \text{H}$ . Diamino-1,2-propane combined with butane-2,3-dione to give 2,3,5-trimethyl-5,6-dihydro-pyrazine ( $\gamma = 95\%$ ) which, dehydrogenated (e.g. by treatment with KOH) have yielded by distillation (59 to 63°/9 Torr –  $\gamma = 58\%$ ) trimethyl-pyrazine, retention index SE 30/160° = 1005 – mass calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2 = 122.0844$  – found [mass spectrometry] 122.0841 – refraction index:  $n_D^{23} = 1.4964$ .

4.1. Ethylation<sup>6</sup> with ethyl-lithium ( $\text{C}_2\text{H}_5$  Br, Li) has yielded ETMP ( $\gamma = 21\%$ ).

4.2. Ethylation with ethylbromide in boiling  $\text{CS}_2$  and aluminium chloride as catalyst gives a lower yield ( $\gamma = 6\%$ ).

### II

Trimethyl-pyrazine was ring-halogenated either with free halogen or by oxidation with hydrogen peroxide, the trimethyl-mono-N-oxide obtained being treated with phosphorous-oxychloride<sup>7</sup>. The Grignard derivative (fine magnesium turnings / tetrahydrofuran) of this chloro-trimethyl-pyrazine reacted with ethyl sulfate to yield ETMP ( $\gamma = 14\%$ ).

### III

Side chain halogenation. Tetramethyl-pyrazine was brominated with N-bromo-succinimide (light and benzoyl-peroxide as catalyst-quantitative yield). The bromomethyl-trimethyl-pyrazine obtained was then methylated as its bromomagnesium derivative using methyl sulfate or methyl iodide to yield ETMP recovered by fractional distillation ( $\gamma = 17\%$ ).

<sup>5</sup> E. KOVÁTS, *Helv. Chim. Acta* 41 (1958) 915.

<sup>6</sup> B. KLEIN and P. SPOERRI, *J. Amer. Chem. Soc.* 72 (1950) 1844.

<sup>7</sup> C. F. KOELSCH and W. H. GUMPRECHT, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 1603.

## IV

Side chain metalation. Tetramethyl-pyrazine, metalated with sodamide (Na/liquid  $\text{NH}_3$ <sup>8</sup>) or phenyl-sodium (chloro-benzene + Na, in benzene) reacted with methyl bromide (slight excess bubbled into the etheral or benzenic solution of pyrazine sodium derivative) to yield ETMP. A fractional crystallization was used to separate the ETMP from the recovered tetramethyl-pyrazine ( $\gamma = 37\%$ ). This metalation method seemed to be the most efficient.

## V. Physical constants of Ethyl-Trimethyl-Pyrazine

Colourless liquid which distils at 85 to 90°/10 Torr. Strong roasted vegetable odour.

Mass calculated for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ : 150.1157 – found (mass spectrometry using MS 9-A EI): 150.1149.

Refraction index:  $n_D^{23} = 1.4893$ .

Retention index according to Kováts = 1150 when using a  $20' \times 3/8''$  column containing Chromosorb W (45 to 60 mesh) and 20% of Silicon Gum Rubber, helium feed rate: 150 ml/mn, temperature 160°C.

Infra-red spectrum: principal bands at 2966 (s), 2943 (s), 2878 (m), 1655 (m), 1454 (m), 1372 (m), 1205 (w), 1172 (w) (Liquid film – CsBr plates – P. E. 521 grating instrument).

NMR Spectrum in  $\text{CCl}_4$  ( $\tau_{\text{MS}} = 0$ ).  $\text{CH}_2$ :  $\tau = 7.3$  (q),  $J = 7.5$  Hz; 3  $\text{CH}_3$ :  $\tau = 7.6$  (s); ethylic  $\text{CH}_3$ :  $\tau = 8.78$  (t),  $J = 7.5$  Hz.

We wish to express our thanks to Dr. R. VIANI and Mr. J. BRICOUT for respectively infra-red and mass spectra, and to Professor H. PRINZBACH (Ecole de Chimie, Lausanne), for the NMR Spectrum.

JEAN PAUL MARION

Research Laboratories for Nestlé's Products,  
Vevey (Switzerland)

<sup>8</sup> M. R. KAMAL and R. LEVINE, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 3379, 27 (1962) 1355.