

METODY PŘÍPRAVY ACETYLPIRAZINŮ

VERONIKA OPLETALOVÁ
a CAMILLE DOMONHEDO

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, e-mail: opletalo@faf.cuni.cz

Došlo dne 29.I.1998

Obsah

1. Úvod
2. Příprava acetylpyrazinů pomocí organokovových činidel
3. Příprava acetylpyrazinů oxidací ethylpyrazinů
4. Příprava acetylpyrazinů homolytickou acetylací
5. Jiné metody přípravy
6. Závěr

1. Úvod

Acetylpyrazin a jeho na jádře substituované analogy se vyskytují jako těkavé vonné látky dodávající charakteristické aroma různým potravinám¹⁻⁷. Podobně jako jiné pyrazinové deriváty vznikají při zpracování potravin z aminokyselin a cukrů^{8,9}. Synteticky připravené acetylpyraziny jsou používány pro zlepšení organoleptických vlastností kávy, tabákových výrobků apod.¹⁰⁻¹⁴ Následující přehled stručně informuje o syntetických postupech používaných k přípravě na jádře acetylovaných derivátů pyrazinu.

2. Příprava acetylpyrazinů pomocí organokovových činidel

Grignardovou reakcí odpovídajících pyrazinkarbonitrilů (I) s methylmagnesium bromidem nebo jodidem se běžně připravuje acetylpyrazin a jeho najádře substituované analogy (II)^{10,11,15-18}. Při syntéze nesubstituovaného

2-acetylpyrazinu se potřebný 2-pyrazinkarbonitril obvykle získává dehydratací pyrazinamidu pomocí chloridu fosforu^{10,11,15-17}. Obdobným způsobem byly připraveny též 3,5,6-trimethyl-2-acetylpyrazin a 5,6-difenyl-2-acetylpyrazin. Nitrily potřebné pro tuto reakci však byly v tomto případě získány z odpovídajících 2-brompyrazinů¹⁸. Na našem pracovišti je Grignardova reakce využívána pro přípravu 5-alkyl-2-acetylpyrazinů z odpovídajících 5-alkyl-2-pyrazinkarbonitrilů získaných homolytickou alkylací 2-pyrazinkarbonitrilu (schéma 1).

Schwaiger a Ward¹⁹ podrobili Grignardově reakci směs 5-methyl- a 6-methyl-2-pyrazinkarbonitrilu. Zatímco 5-methyl-2-pyrazinkarbonitril reagoval běžným způsobem, docházelo při reakci 6-methyl-2-pyrazinkarbonitrilu vedle přeměny na odpovídající keton též k adici na C=N vazbu pyrazinového jádra za vzniku 5,6-dihydro-5,6-dimethyl-2-pyrazinkarbonitrilu a výtěžek ketonu byl nízký.

Různé alkyl- a arylpyrazinylketony, včetně acetylpyrazinů, byly získány též reakcí methylesteru pyrazinkarboxylové kyseliny s alkyl- nebo aryllithnými sloučeninami, případně alkyl- nebo arylmagnesium bromidy¹⁴.

3. Příprava acetylpyrazinů oxidací ethylpyrazinů

Další skupinu metod tvoří postupy vycházející z ethylpyrazinů. Reakcí N-bromsukcinimidu (NBS) s 3-alkyl-2-ethylpyraziny (III) vznikají 3-alkyl-2-(1-bromethyl)pyraziny (IV), které přecházejí oxidací na odpovídající 3-alkyl-2-acetylpyraziny (V), jak uvedli v roce 1972 Mookherjee a Klaiber²⁰. K oxidaci proužívali buď 2-propannitronát sodný nebo pyridin-1-oxid. Kromě toho uvádějí též postup,

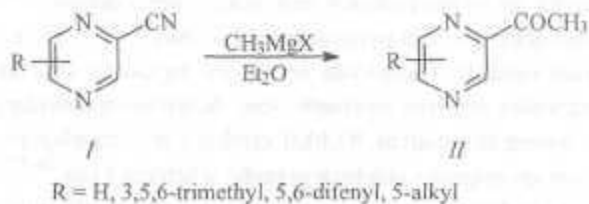


Schéma 1

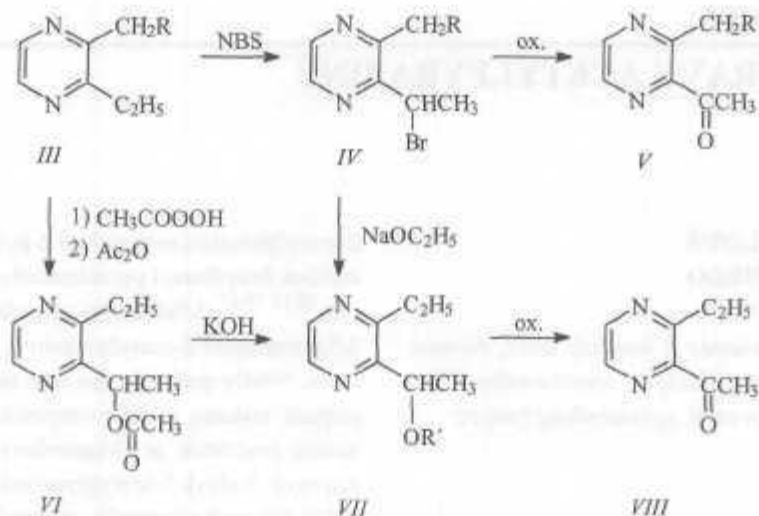


Schéma 2



při kterém se 2,3-diethylpyrazin (III; R = CH₃) nejprve převede přes N-oxid na 2-(1-acetoxyethyl)-3-ethylpyrazin (VI) a jeho hydrolyzou vzniklý hydroxyderivát (VII) se pak oxiduje na odpovídající keton (VIII) směsí dimethylsulfidu a acetanhydridu (schéma 2).

3-Alkyl-2-ethylpyraziny, popř. ještě dále substituované (IX), lze oxidovat též přímo dvojjodnanem sodným v ledové kyselině octové. Přítomnost alkyly v poloze 3 je přitom podmínkou uspokojivých výtěžků. Wolt^{21,22} získal tímto způsobem různé látky (X), konkrétně 3-ethyl-2-acetylpyrazin, 3-methyl-2-acetylpyrazin a směs 3,5-dimethyl- a 3,6-dimethyl-2-acetylpyrazinu (schéma 3). Později byla tato reakce využita také čínskými autory²³.

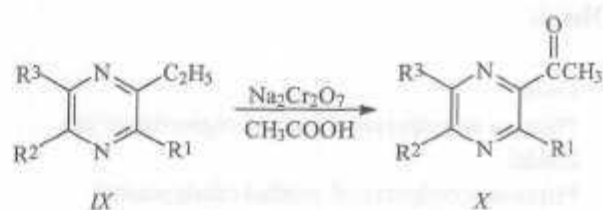


Schéma 3



Schéma 4



Schéma 5

4. Příprava acetylpyrazinů homolytickou acetylací

Počátkem 70. let tohoto století vypracoval Minisci se spolupracovníky metodu homolytické acylace heteroaromatických substrátů²⁴⁺²⁶, která je vhodná i pro přípravu na jádře substituovaných acetylpyrazinů. Acetylující radikál vzniká při těchto reakcích buď oxidací acetaldehydu²⁴ nebo dekarboxylací pyrohroznové kyseliny^{27,34-36}. Pro získání radikálu z aldehydu se v praxi nejčastěji využívá redoxního systému tvořeného terc. butylhydroperoxidem a sranem železnatým. Radikál vzniklý z terc. butylhydroperoxidu reaguje s aldehydem podle schématu 4 (cit.^{26,27}).

Decarboxylace α -ketokyseliny se provádí pomocí peroxodisíranu amonného a dusičnanu stříbrného^{26+27,34} (schéma 5).

Výsledky homolytických substitucí jsou závislé jak na charakteru heteroaromatického substrátu, tak na zvolených reakčních podmínkách. Reakce probíhá dobře především u heterocyklických aromatických bází nesoucích na jádře elektrony odčerpávající substituent, např. -CONH₂, -CN, -COR, -COOR (cit.^{26,27,34}). Je-li substituent tohoto charakteru vázán v poloze 2 pyrazinového jádra, vstupuje acetyl do polohy 5. Naproti tomu u pyrazinových derivátů nesou-

cích v poloze 2 substituent s kladným mezomerním efektem (-Cl, -NH₂, -OCH₃), dochází k acylaci³¹ v poloze 3. Produktem reakce často bývají diacetylované sloučeniny, protože zavedení prvního acetylů na jádro aktivuje heterocykl pro další acylaci. Při použití aldehydu jako acetylačního činidla může docházet také methylaci heteroaromatického substrátu methylradikálem vzniklým dekarboxylací acetylradikálů. Methylované produkty mohou vznikat i v důsledku rozkladu terc.butylhydroperoxidu na aceton a methylradikál^{30,31,33}. Při použití α -ketokyselin jako zdroje acylradikálů je nebezpečí těchto vedlejších reakcí eliminováno³⁴. Homolytická acetylace byla studována u pyrazinu^{27,34}, 2-methoxypyrazinu³¹, 2-acetylpyrazinu³¹, methylesterů na jádře substituovaných pyrazinkarboxylových kyselin^{32, 35}, 2,5-dimethylpyrazinu³³, 3-amino-2-pyrazinkarbonitrilu, 2-pyrazinkarboxamidu a 3-amino-2-pyrazinkarboxamidu³⁵.

5. Jiné metody přípravy

Z dalších metod vhodných pro syntézu acetylpyrazinů je možno uvést hydrataci odpovídajících ethinylpyrazinů (XI). Tímto způsobem byl získán 3,6-dimethyl-2-acetylpyrazin (XII) (schéma 6)³⁷.

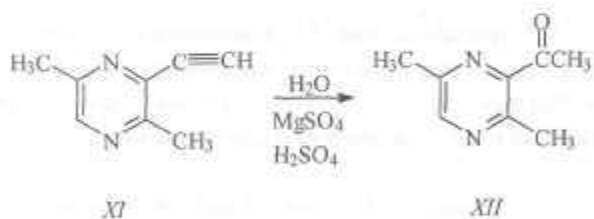


Schéma 6

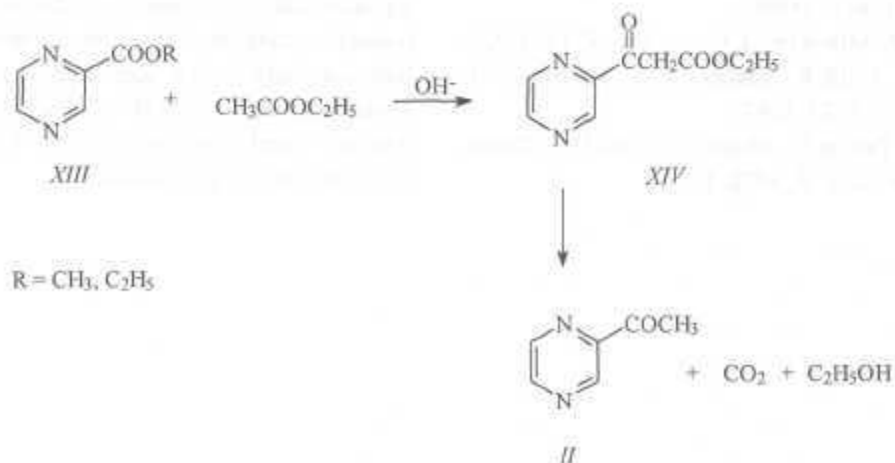


Schéma 7

Čínskými²³ a japonskými autory^{38,39} byly publikovány postupy založené na Claisenově esterové kondenzaci, kdy z esteru pyrazinkarboxylové kyseliny (XIII) vzniká meziprodukt (XIV), který po následném ketonotvorném štěpení poskytuje na jádře nesubstituovaný acetylpyrazin (II) (schéma 7).

6. Závěr

Mezi reakcemi vhodnými pro přípravu acetylpyrazinů, jimž byl věnován tento přehled, zaujímá v poslední době důležité místo homolytická acetylace. Pomocí této metody je možné získat rozmanitě substituované acetylpyraziny. Určitou nevýhodou reakcí tohoto typu je skutečnost, že často vedou ke vzniku směsi produktů, z níž lze jednotlivé složky spolehlivě separovat pouze chromatograficky. Základní principy uvedené v části věnované homolytické acylaci platí i pro jiné homolytické substituce. Přehled literatury týkající se těchto reakcí je možno nalézt v našich předcházejících publikacích^{17,33}.

LITERATURA

1. Takken H. J., van der Linde L. M., Boelens M., van Dort J. M.: *J. Agric. Food Chem.* **23**, 638 (1975).
2. Shimoda M., Shibamoto T.: *J. Agric. Food Chem.* **38**, 802 (1990).
3. Cadwallader K. R., Tan Q., Chen F., Meyers S. P.: *J. Agric. Food Chem.* **43**, 2432 (1995).
4. Schieberle P.: *J. Agric. Food Chem.* **43**, 2442 (1995).
5. Schieberle P.: *Food Chem.* **55**, 145 (1996).
6. Herent M.-F., Collin S., Pelosi P.: *Chem. Senses* **20**, 601 (1995).

7. Remberg B., Nikiforov A., Buchbauer G.: *Sci. Pharm.* 64,51 (1996).
8. Dlabal K.: *Písemná práce k odborné kandidátské zkoušce*. Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové 1986.
9. Huang T. Ch., Bruechert, L. 1, Ho Ch. T.: *J. Food Sci.* 54, 1611 (1989).
10. Roberts D. L.: US 3,402,051; *Chem. Abstr.* 70,27784(1969).
11. Roberts D. L.: GB 1, 164, 050; *Chem. Abstr.* 72, 11496(1970).
12. Winter M., Gautschi F., Flament I., Stoll M., Goldman I. M.: US 3,917, 872; *Chem. Abstr.* 84, 42253(1976).
13. Houminer Y., Southwick E. W., Williams D. L.: EP 119, 718; *Chem. Abstr.* 102, 62274 (1985).
14. Schwaiger W., Cornelissen J. M., Ward J. P.: *Food Chem.* 13, 225 (1984).
15. Kushner S., Dalalian H., Sanjuro J. L., Bach F. L. Jr., Safir S. R., Smith V. K. Jr., Williams J. H.: *J. Am. Chem. Soc.* 74, 3617 (1952).
16. Smith V. K. Jr., Kushner S.: US 2, 677, 686; *Chem. Abstr.* 49, 6322(1955).
17. Opletalová V., Patel A., Boulton M., Dundrová A., Lacinová E., Převorová M., Appeltauerová M., Coufalová M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 61, 1093 (1996).
18. Karmas G., Spoerri P. E.: *J. Am. Chem. Soc.* 78,2141 (1956).
19. Schwaiger W., Ward J. P.: *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 91, 1175(1972).
20. Mookherjee B. D., Klaiber E. M.: *J. Org. Chem.* 37, 511 (1972).
21. Wolt J.: US 3,890,320; *Chem. Abstr.* 83, 179115 (1975).
22. Wolt J.: *J. Org. Chem.* 40, 1178 (1975).
23. Tsai S., Chang Zh., Wang W., Chang M., Ji S.: *Nanjing Daxue Xuebao, Ziran Kexue* 1984, 245; *Chem. Abstr.* 104, 168437 (1986).
24. Gardini G. P., Minisci F.: *J. Chem. Soc, C* 1970, 929.
25. Caronna T., Galii R., Malatesta V., Minisci F.; *J. Chem. Soc, C* 1971, 1747.
26. Caronna T., Fronza G., Minisci F., Porta O.: *J. Chem. Soc, Perkin Trans. II*, 1972, 1477.
27. Caronna T., Fronza G., Minisci F., Porta O.: *J. Chem. Soc, Perkin Trans. II*, 1972, 2035.
28. Williams D. L., Houminer Y., Southwick E. W.: EP 76, 085; *Chem. Abstr.* 99, 53788 (1983).
29. Williams D. L., Southwick E. W.: EP 256, 839; *Chem. Abstr.* 709, 208550 (1988).
30. Houminer Y., Southwick E. W., Williams D. L.: *J. Heterocycl. Chem.* 23, 497 (1986).
31. Houminer Y., Southwick E. W., Williams D. L.: *J. Org. Chem.* 54, 640 (1989).
32. Ried W., Russ Th.: *Synthesis* 1991, 581.
33. Opletalová V., Hartl J., Patel A., Boulton M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 60, 1551 (1995).
34. Fontana F., Minisci F., Nogueira B. M. C., Vismara E.: *J. Org. Chem* 56, 2866 (1991).
35. Sato N., Kadota H.: *J. Heterocycl. Chem.* 29, 1685 (1992).
36. Sato N., Matsuura T.: *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, 1996, 2345.
37. Sakamoto T., Kondo Y., Shiraiwa M., Yamanaka H.: *Synthesis* 1984, 245.
38. Tanogaki M.: JP 06, 172, 326 [94, 172, 326]; *Chem. Abstr.* 122, 133215 (1995).
39. Tanogaki M., Shimazu H.: JP 06, 172, 327 [94, 172, 327]; *Chem. Abstr.* 122, 133216 (1995).

V. Opletalová and C. Domonhede (*Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Control, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové*): **Methods of the Preparation of Acetylpyrazines**

Acetylpyrazines, both natural and synthetic, serve as flavourants. The review deals briefly with methods of preparing these substances, such as synthesis by means of organometallic compounds, oxidation of ethylpyrazines, homolytic acetylation etc. Among these methods, homolytic acetylation using acetaldehyde or pyruvic acid as a source of acetyl radicals, by means of which various ring-substituted acetylpyrazines can be obtained, has recently become very important.