

SYNTÉZA ALKOXPYRAZINŮ

MARTINA PUSTĚJOVSKÁ, JIŘÍ MADĚRA
a LIBOR ČERVENÝ

Ústav organické technologie, Vysoká škola chemicko-technická, Technická 5, 166 28 Praha 6

Došlo dne 16.X. 1997

Obsah

1. Úvod
2. Syntéza alkoxyprazinů
 - 2.1. Reakce halogenprazinů s alkoholáty
 - 2.2. Chlorace pyrazin-N-oxidů
 - 2.3. Reakce hydroxyprazinů s diazomethanem
 - 2.4. Reakce piperazin-2,5-dionů s trialkyloxoniumfluoroboráty
3. Závěr

1. Úvod

Pyraziny patří mezi nejvýznamnější dusíkaté heterocyklické sloučeniny, řazené do skupiny vonných a chuťových látek. Alkoxypraziny představují vedle alkyprazinů druhou sensoricky významnou skupinu tohoto typu.



Schéma 1

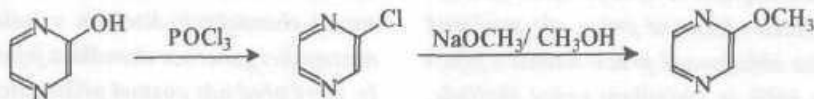


Schéma 2

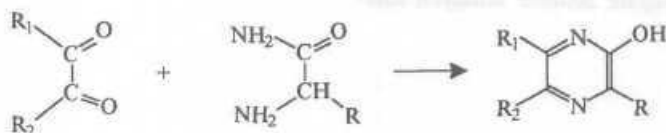


Schéma 3

Přestože jsou koncentrace pyrazinů v potravinách velmi nízké, jsou právě tyto látky klíčovou složkou některých aromat. Je to způsobeno jejich extrémní vydatností. Právě tato jejich vlastnost spolu se širokou škálou možností jejich uplatnění při sestavování aromat a vonných kompozic předurčuje komerční úspěch synteticky vyráběných pyrazinů.

Tento text navazuje na práci¹, podávající přehled o výskytu a sensorických vlastnostech alkoxyprazinů, a shrnuje metody vhodné pro přípravu této skupiny látek.

2. Syntéza alkoxyprazinů

Syntéza alkoxyprazinů, nejčastěji různě substituovaných methoxy- a ethoxy-derivátů, je vždy několikastupňová, přičemž ve většině publikovaných prací je posledním stupněm syntézy reakce² založená na Williamsonově syntéze etherů (schéma 1).

2.1. Reakce halogenprazinů s alkoholáty

Nejjednodušší alkoxyprazin, a to 2-methoxypyrazin, získal v roce 1956 Albert³ refluxováním 2-chlorpyrazinu s methanolickým roztokem methanolátu sodného. Výchozí 2-chlorpyrazin získal reakcí 2-hydroxyprazinů s oxichloridem fosforečným (schéma 2), přičemž 2-hydroxyprazin, ale i další různě substituované hydroxypraziny⁴ lze připravit reakcí 1,2-dikarbonylových sloučenin s amidy aminokyselin (schéma 3). Obdobným způsobem, tedy reakcí chlorpyrazinů s alkoholáty nebo alkythioláty, připravil

Parliment⁵ skupinu 2-methoxy-3-methyl a 2-alkylthio-3-methylpyrazinů. Pro syntézu výchozích chlorderivátů použil metodu Hirschberga a Spoerriho⁶, která spočívá v přímé chloraci alkylypyrazinu chlorem. Stejný postup využili ve svých pracích také další autoři^{7,8}. Také Masuda⁹ získal reakcí chlorpyrazinů s alkoholáty nebo alkylythioláty celou řadu alkoxy- a alkylythiopyrazinů, výchozí chlorpyraziny však připravil chloraci alkylypyrazinů sulfurylchloridem v přítomnosti N,N-dimethylformamidu.

V roce 1970 byl patentován¹⁰ postup, který vychází z methylpyrazinu. Ten byl nejprve alkylován alkylyhalogenidy v amoniakálním roztoku amidu sodného na příslušný alkylypyrazin a poté následovala přímá chlorace chlorem a reakce s alkoholátem sodným nebo draselným za vzniku alkoxy alkylypyrazinu (schéma 4). Tato metoda¹¹ byla využita pro přípravu alkoxy-pyrazinů, které zvýrazňují kávové aroma.

V roce 1981 publikoval Masuda¹² novou metodu pro přípravu alkoxy-, fenoxo-, alkylythio- a fenylthiopyrazinů. Prvním stupněm syntézy je reakce ethylendiaminu a methylpyruvátu za vzniku 3-methyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyrazinonu. Ten je poté alkylován aldehydem nebo ketonem

a vzniká 3-methyl-2(1H)-pyrazinon substituovaný alkylem v poloze 5. Substituovaný pyrazinon pak reakcí s oxichloridem fosforečným poskytuje 2-chloro-5-alkyl-3-methylpyrazin, který dále reaguje s alkoholáty či alkylythioláty sodnými na příslušné deriváty pyrazinu (schéma 5). Tento postup byl v roce 1982 patentován¹³ a dále byl využit pro syntézu alkoxy-pyrazinů a dalších derivátů, jejichž senzorické vlastnosti Masuda studoval¹⁴.

Kromě nejčastěji používaných chlorpyrazinů je možné při přípravě alkoxy-pyrazinů vyjít i z bromderivátů¹⁵, připravených z hydroxy-pyrazinů bromací bromem nebo bromidem fosforečným a oxibromidem fosforečným. Mono- či dibrompyraziny pak reagují s alkoholátem sodným za vzniku příslušných alkoxy-pyrazinů.

2.2. Chlorace alkylypyrazin-N-oxidů

Firma Firmenich and. Co. si v roce 1965 patentovala¹⁶ třístupňový proces, ve kterém se vychází z alkylypyrazinu. Ten je v prvním stupni oxidován peroxidem vodíku na alkylypyrazin-N,N'-dioxid, který ve druhém stupni poskytuje s oxichloridem fosforečným alkylychlorpyrazin. Ve třetí

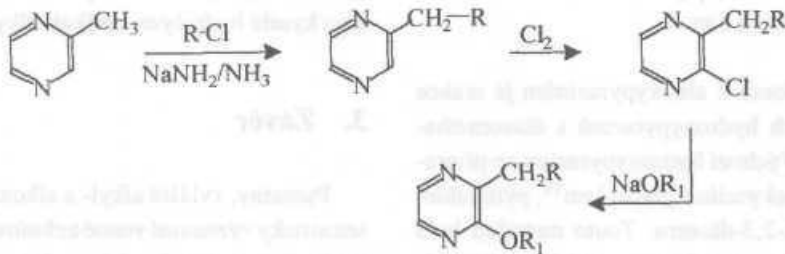


Schéma 4

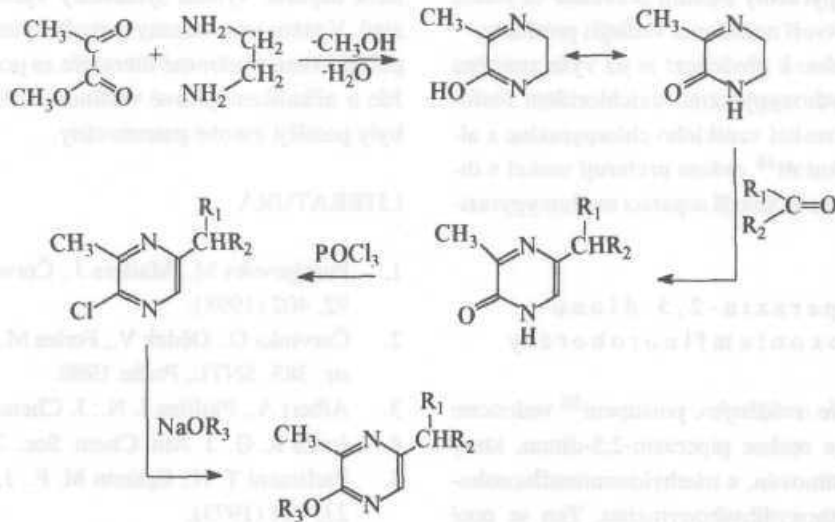


Schéma 5

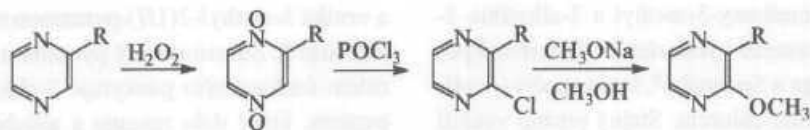


Schéma 6

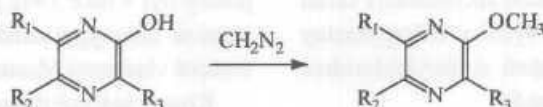


Schéma 7

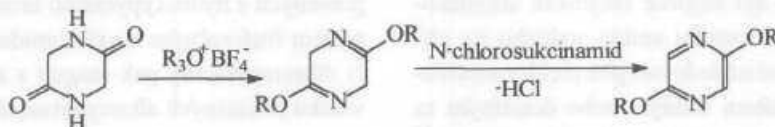


Schéma 8

tím stupni pak takto připravený alkylochlopyrazin poskytuje reakcí s methanolátem sodným žádaný methoxyalkylpyrazin (schéma 6). Tuto metodu využil poté Nakel¹⁷ a získal skupinu sensoricky významných 2-methoxy-3-alkyl- a 2-methoxy-6-alkylpyrazinů.

2.3. Reakce hydroxypyrazinů s diazomethanem

Další metodou vedoucí k alkoxyprazinům je reakce vhodně substituovaných hydroxypyrazinů s diazomethanem^{18,19} (schéma 7). Výchozí hydroxypyraziny se připravují reakcí amidů aminokyselin s glyoxalem¹⁸, pyruvaldehydem¹⁹ nebo s butan-2,3-dionem. Touto metodou byla připravena celá řada di- a trisubstituovaných methoxyalkylpyrazinů. Výtěžek methoxyprazinů však nebyl příliš velký, neboť hydroxypyraziny existují převážně ve formě pyrazinonů, které tak tvoří nežádoucí vedlejší produkty.

Alternativní metodou k předchozí je již výše zmíněná (viz 2.1.) chlorace hydroxypyrazinů oxichloridem fosforečným, následovaná reakcí vzniklého chlorpyrazinu s alkoholátem sodným. Autoři¹⁸ ovšem preferují reakci s diazomethanem vzhledem ke snazší separaci methoxyprazinů z reakční směsi.

2.4. Reakce piperazin-2,5-dionu s trialkyloxoniumfluoroboráty

Dalším, v literatuře uváděným, postupem²⁰ vedoucím k alkoxyprazinům je reakce piperazin-2,5-dionu, který může být různě substituován, s triethyloxoniumfluoroborátem za vzniku diethoxydihydroprazinu. Ten se poté

oxiduje na odpovídající diethoxyprazin. Podobný postup publikoval Groth²¹, který kromě triethyloxoniumfluoroborátu použil také trimethyloxoniumfluoroborát. Vzniklý diethoxydihydroprazin resp. dimethoxydihydroprazin byl pak chlorován N-chlorsukcinamidem a následující spontánní dehydrochlorace poskytla příslušné dialkoxypraziny (schéma 8). Ty mohou být dále alkylovány alkylithiem a po kyselé hydrolyze vznikají alkyldialkoxypraziny.

3. Závěr

Pyraziny, zvláště alkyl- a alkoxypraziny, se řadí mezi sensoricky významné vonné a chuťové látky, které se uplatňují při sestavování různých typů aromat a vonných kompozic. Jejich intenzivní aroma a extrémní vydatnost předznamenává úspěšné využití synteticky vyráběných alkoxyprazinů. V textu jsou shrnuty metody syntézy alkoxyprazinů, publikované v odborné literatuře za posledních padesát let. Jde o několikastupňové většinou složité postupy, z nichž byly později mnohé patentovány.

LITERATURA

1. Pustějovská M., Maděra J., Červený L.: Chem. Listy 92, 402 (1998).
2. Červinka O., Dědek V., Ferles M.: *Organická chemie*, str. 383. SNTL, Praha 1980.
3. Albert A., Phillips J. N.: J. Chem. Soc. 1956, 1294.
4. Jones R. G.: J. Am. Chem. Soc. 71, 78 (1949).
5. Parliment T. H., Epstein M. F.: J. Agric. Food Chem. 27, 714 (1973).

6. Hirschberg A., Spoerri P. E.: *J. Org. Chem.* **26**, 2356 (1961).
7. Kung J., Epstein M. F.: US 3 803 331 (1974); *Chem. Abstr.* **81**, 62394 (1974).
8. Mihara S., Masuda H., Tateba H., Tuda T.: *J. Agric. Food Chem.* **39**, 1262(1991).
9. Masuda H., Mihara S.: *J. Agric. Food Chem.* **36**, 584 (1988).
10. Bramwell A., Burrell J. W. K., Ward P., Hagemann A.: DE 2 028 097 (1970); *Chem. Abstr.* **74**, 76448 (1971).
11. Parliment T. H., Epstein M. F., Clinton W. P., Scarpellino R., Soukup R. J.: FR 2 062 168 (1971); *Chem. Abstr.* **76**, 139274(1972).
12. Masuda H., Yoshida M., Shibamoto T.: *J. Agric. Food Chem.* **29**, 944(1981).
13. Ogawa and Co.: JP 82 62 269 (1982); *Chem. Abstr.* **97**, 144879 (1982).
14. Masuda H., Mihara S.: *J. Agric. Food Chem.* **34**, 377 (1986).
15. Schaaf K. H., Spoerri P. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2043(1949).
16. Firmenich and Co.: FR 1 391 212 (1965); *Chem. Abstr.* **62**, 16270(1965).
17. Nakel G. M., Haynes L. V.: *J. Agric. Food Chem.* **20**, 682(1972).
18. Seifert R. M., Buttery R. G., Guadagni D. G., Black D. R., Harris J. G.: *J. Agric. Food Chem.* **18**, 246 (1970).
19. Seifert R. M., Buttery R. G., Guadagni D. G., Black D. R., Black D. R., Harris J. G.: *J. Agric. Food Chem.* **20**, 135 (1972).
20. Blake K. W., Porter A. E. A., Sammes P. G.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2494 (1972).
21. Groth U., Huhn T., Porsch B., Schmeck C., Shoellkopf U.: *Liebigs. Ann. Chem.* **1993**, 715.

M. Pustějovská, J. Maděra, and L. Červený (*Department of Organic Technology, Institute of Chemical Technology, Prague*): **Synthesis of Alkoxyprazines**

Alkoxyprazines belong to the group of important N-heterocyclic compounds characterized as flavour substances. Their strong aroma and extreme richness give the possibility of setting aromatic and fragrant compositions of various types and predetermines the commercial success of synthetically produced alkoxyprazines. Synthetic methods for alkoxyprazines are surveyed. The most frequently used method is the reaction of chloropyrazines prepared in various ways with sodium or potassium alkoxides.

