

УДК 547.94

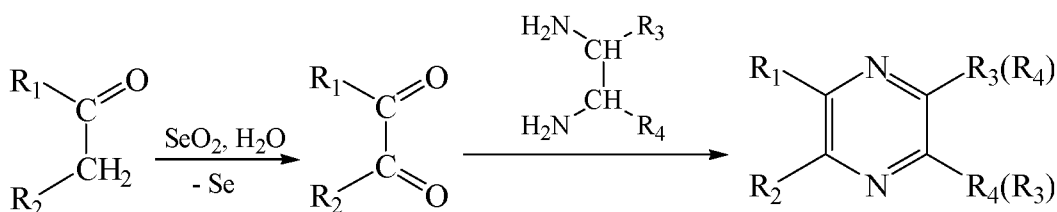
Д. П. ХРУСТАЛЁВ, А. А. СУЛЕЙМЕНОВА,
С. Д. ФАЗЫЛОВ, А. М. ГАЗАЛИЕВ, З. М. МУЛДАХМЕТОВ

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗИНОВ В УСЛОВИЯХ МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

В статье описан новый метод окисления кетонов и альдегидов диоксидом селена в условиях микроволнового облучения. Описанный метод характеризуется значительным сокращением времени реакции и увеличением интенсивности. Показана эффективность использования микроволнового облучения на примере 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина.

Соединения, имеющие в своём составе пиразиновый фрагмент, на протяжении многих лет привлекают внимание исследователей и, в первую очередь, вследствие разнообразия уникальных фармакологических свойств. Производные этого ряда являются стимуляторами роста растений и некоторых видов бактерий, антибактериальными препаратами, иммуномодуляторами, антидепрессантами, антиоксидантами [1]. Ценность практических свойств производных пиразина является основанием постоянного поиска новых, более экономичных, ресурсосберегающих методов синтеза соединений этого класса.

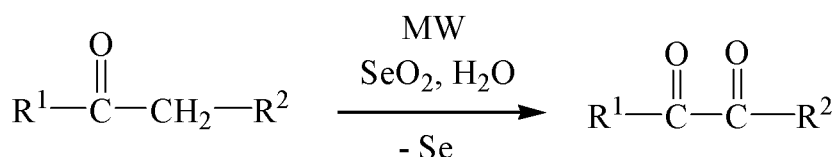
Одним из известных методов синтеза производных пиразина является взаимодействие вицинальных diketонов с различными вицинальными диаминами.



Необходимо заметить, что diketон путём описанных в литературе превращений может быть последовательно превращен в диоксим. Эта реакция описана даже для весьма малореакционноспособных diketонов [2]. Диоксим химически, каталитически и электрокаталитически может быть превращен в соответствующий диамин [2-4]. Поэтому в этой работе мы рассмотрим только получение некоторых diketонов, как ключевую и наиболее проблемную часть синтеза замещенных пиразинов (хиноксалинов).

Наиболее распространенным лабораторным методом получения α -diketонов является окисление карбонильных соединений (альдегидов или кетонов) до желаемого продукта диоксидом селена. Однако при удобстве применения этот метод отличается длительностью проведения процесса – от 3 до 15 ч [5].

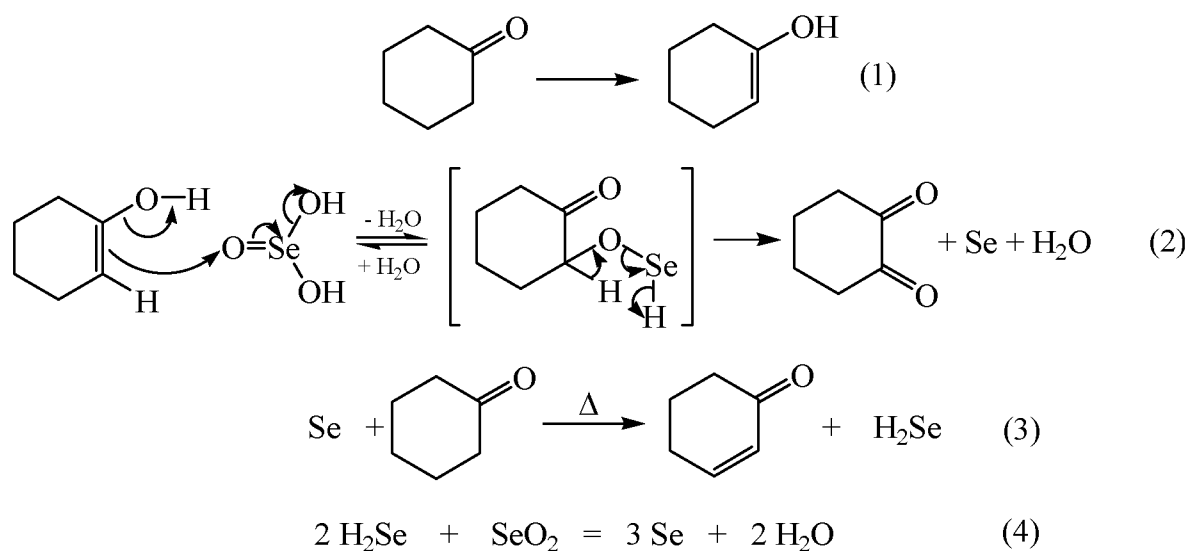
Нами была изучена возможность окисления кетонов на примере ацетофенона, циклогексанона, малонового и ацетоуксусного эфиров диоксидом селена облучением реакционной смеси волнами СВЧ-диапазона в микроволновом поле по следующей схеме:



$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, (I, 70%); $R^1 + R^2 = \text{C}_4\text{H}_8$, (II, 20%); $R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$, (III, 23%); $R^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, $R^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ (IV, 19%). MW – микроволновое облучение.

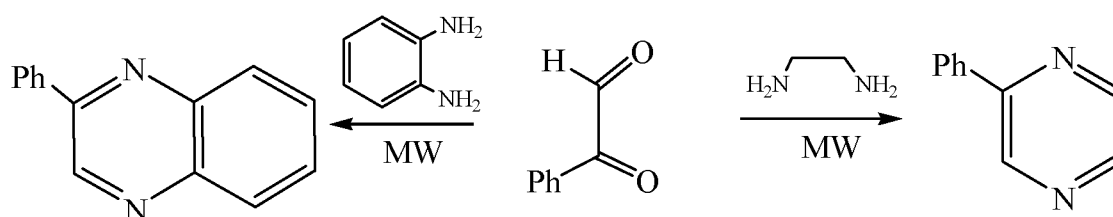
В ходе исследования было установлено, что выходы целевых продуктов не превышают описанные в литературе [5,6]. Однако, интенсивность процесса значительно выше, что позволяет уменьшить время реакции в 45-225 раз. Количества исходных реагентов брались аналогично классическим условиям, что делает сравнение корректным.

Реакция изучалась в среде следующих растворителей: этанол, трет-бутанол, уксусная кислота, диоксан. Наибольшие выходы были достигнуты в диоксане, что объясняется, вероятно, наименьшей восприимчивостью диоксана к волнам СВЧ-диапазона. Обращает на себя внимание тот факт, что выход по селену практически во всех случаях составляет 90-95%. В то время как выход по веществу при окислении непредельного ароматического кетона составляет 70%. В случае окисления предельных соединений (циклогексанона) выход и в классических условиях и в условиях СВЧ-облучения составляет 19-25%. Столь высокую разницу в выходе по селену и по веществу в случае использования предельных кетонов мы объясняем следующим циклом превращений:



Так как реакция протекает исключительно в условиях внешнего нагрева, то селен, образующийся в ходе реакции (1, 2), может дегидрировать предельный кетон (например, циклогексанон, как это показано на уравнении (3)) с образованием селеноводорода, который в свою очередь вступает в окислительно-восстановительную реакцию с диоксидом селена (4), что приводит к уменьшению диоксида селена и образованию аморфного селена. Это означает снижение выхода желаемого продукта и усиление процессов дегидрирования. Указанная схема объясняет, почему ацетофенон, который не может быть дегидрирован селеном, образует продукт окисления метильной группы с выходом 70%.

Эффективность использования СВЧ-облучения для синтеза пиразинового кольца была подтверждена на примере взаимодействия фенилглиоксаля с этилендиамином и орто-фенилендиамином.



Реакция проводилась с фенилглиоксалем различного качества. Использовался неочищенный фенилглиоксаль, образованный в ходе реакции, выделенный и свежеперегранный фенилглиоксаль, а также моногидрат фенилглиоксаля, предварительно растворенный в диоксане. Во всех случаях выход желаемого продукта составил 95% для 2-фенилпиразина и 62% для 2-фенилхиноксалина. Наиболее чистым, образуется продукт, полученный взаимодействием моногидрата фенилглиоксаля с этилендиамином или фенилендиамином в среде диоксана.

По результатам работы можно сделать следующие выводы. Во-первых, окисление ацетофенона диоксидом селена в условиях СВЧ-облучения можно рекомендовать как эффективный лабораторный метод получения фенилглиоксаля и моногидрата на его основе. Во-вторых, микроволновая активация может быть рекомендована для синтеза замещенных пиразинов из вицинальных дикетонов и диаминов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фенилглиоксаль. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл, поместили 20 мл очищенного от перекисей перегнанного диоксана, 1 мл дистиллированной воды и нагрели в микроволновой печи до 60-70°C. После этого в колбу внесли диоксид селена массой 5,6 г (0,05 моль) и нагрели при периодическом перемешивании при мощности излучателя 70 Вт до полного растворения диоксида селена. После этого колбу охладили до комнатной температуры. К полученному раствору одной порцией добавили 6 г (0,05 моль) ацетофенона, колбу энергично встряхнули и поместили в микроволновую печь при мощности излучения 350 Вт. Колбу выдержали в микроволновой установке 2 раза по 2 минуты. После этого выпавший селен отфильтровали на бумажном фильтре, диоксан отогнали в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегнали в вакууме масляного насоса, собирая фракцию с т. кип. 96/10 мм рт. ст. Выход 70%.

Фенилглиоксаль представляет жидкость желтого цвета, быстро полимеризующуюся при стоянии.

Продукты окисления циклогексанона, ацетоуксунного и диэтилмалонового эфиров были синтезированы аналогично. Физико-химические константы соответствуют описанным в работах [5,6].

Циклогександион-1,2. Т. пл. 34°C, т. кип. 94/2 мм рт. ст., выход 22%.

Этиловый эфир 2,3-диоксобутановой кислоты. Т. кип. 72/10 мм рт. ст., выход 13%.

Диэтиловый эфир мезоксалевоы кислоты. Т. кип. 101/10 мм рт. ст., выход 19%.

Фенилглиоксальгидрат. В плоскодонной колбе один объем фенилглиоксаля залили 3 объемами горячей воды и нагревали в микроволновой печи до образования гомогенного раствора. При охлаждении выпадают кристаллы моногидрата фенилглиоксаля с т. пл. 91°C.

2-Фенилпиразин. В плоскодонную, термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 1,34 г (0,01 моль) фенилглиоксаля в 10 мл диоксана. К этому раствору добавили 0,6 г (0,01 моль) свежеперегранного над гидроокисью натрия этилендиамина. Наблюдалось покраснение и разогревание раствора. После окончания экзотермической реакции и охлаждения раствора до комнатной температуры смесь поместили в микроволновое поле на 3 минуты при мощности 350 Вт. Полученная смолоподобная масса была растворена в 40 мл бензола. Кристаллический продукт получили осаждением из бензола 100 мл петролейного эфира. Выход составил 95%.

2-Фенилхиноксалин. В плоскодонную, термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 1,34 г (0,01 моль) фенилглиоксаля в 10 мл диоксана. К этому раствору добавили 1,08 г (0,01 моль) о-фенилендиамина. Смесь была помещена в микроволновую установку на 3 минуты при мощности 350 Вт. Продукт был выделен перекристаллизацией из этилового эфира с т. пл. 76°C (78°C – литературные данные [7]). Выход составил 62%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кричевский Л.А., Кагарлицкий А.Д. Методы синтеза производных пиразина. Алматы: Гылым, 2004. С.153-196.
2. White J.D., Wardrop D.J., Sundermann K.F. Camphorquinone and camphorquinone monoxime. Organic Syntheses. V. 79. P. 125-129.
3. White J.D., Wardrop D.J., Sundermann K.F. (2S)-(-)-3-exo(dimethyl amino)soborneol[(2S)-(-)-dias]. Organic Syntheses. V.79. P. 130-134
4. Газалиев А.М., Животова Т.С., Журинов М.Ж., Фазылов С.Д. Алифатические диамины в органическом синтезе. Алматы: Гылым, 2000. С. 128.
5. Беккер Г., Бергер В. и соав. Органикум. Т. 2. М.: Мир, 1979. С.17-18.
6. Vogel A.I. Practical Organic Chemistry. Great Britain, Norfolk, «Lowe and Brydone Ltd». P. 866.
7. Розенцвейг Г.Н., Розенцвейг И.Б., Мирскова А.Н., Левковская Г.Г. 2-Фенилхиноксалин из 1-функционально замещенных N-(2-фенил-2,2-дихлорэтил)-арсиульфонидаминов и орто-фенилендиамина. ЖОХ, 2006, Т. 42, вып. 3. С.470-471.