

2022-05-28

Electrochemical Synthesis of Acetylpyrazine

Lin Mao

Dong-Fang Niu

Shuo-Zhen Hu

Xin-Sheng Zhang

State Key Laboratory of Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; xszhang@ecust.edu.cn

Recommended Citation

Lin Mao, Dong-Fang Niu, Shuo-Zhen Hu, Xin-Sheng Zhang. Electrochemical Synthesis of Acetylpyrazine[J]. *Journal of Electrochemistry*, 2022, 28(5): 2107061.

DOI: 10.13208/j.electrochem.210706

Available at: <https://jelectrochem.xmu.edu.cn/journal/vol28/iss5/6>

This Article is brought to you for free and open access by Journal of Electrochemistry. It has been accepted for inclusion in Journal of Electrochemistry by an authorized editor of Journal of Electrochemistry.

电化学合成乙酰基吡嗪

毛 麟, 钮东方, 胡硕真, 张新胜*

(华东理工大学化学工程联合国家重点实验室, 上海 200237)

摘要: 本文以吡嗪和丙酮酸为原料, 在铅电极上电化学活化过硫酸铵得到的硫酸根自由基为氧化剂, 首次采用电化学方法合成了乙酰基吡嗪。探究了电流密度、反应物摩尔比、反应物浓度、过硫酸铵、pH 值对乙酰基吡嗪收率的影响, 同时在外加硫酸亚铁的条件下探究复合活化法对收率的影响。在最优条件下(电流密度 $100 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$, 丙酮酸浓度 $0.33 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 吡嗪浓度 $1.00 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 该反应的收率为 44.12%。该工艺反应条件温和, 简单易控, 利用“清洁能源”电子代替了过渡金属盐以活化过硫酸铵, 因而是一种环境友好的乙酰基吡嗪制备方法, 具有广阔的工业化应用前景。

关键词: Minisci 酰基化反应; 乙酰基吡嗪; 电化学还原; 过硫酸铵; 硫酸根自由基

1 引 言

乙酰基吡嗪(acetylpyrazine)是一种含氮杂环化合物, 天然存在于榛子、花生、芝麻中^[1], 具有爆米花香, 是一种重要的食品添加剂, 广泛应用于烘烤食品、肉类、芝麻和烟草中。乙酰基吡嗪在药物合成中也得到了广泛的应用, 如可作为合成抗菌、抗结核^[2]、抗肿瘤^[3, 4]、抗疟疾、抗病毒^[5]和治疗癫痫、疼痛和帕金森等药物^[6, 7]的原料。

Wolt 等人^[8]在 1975 年首次使用重铬酸钾氧化乙基吡嗪合成了乙酰基吡嗪, 开启了人工合成乙酰基吡嗪的先河。经过几十年的探索, 目前合成乙酰基吡嗪的方法主要有氧化法^[9, 10]、多步合成法^[11]以及格氏试剂法等^[12, 13]。其中, 氧化法以吡嗪和乙醛为原料, 在叔丁基甲酸的作用下发生均裂酰基化反应制备乙酰基吡嗪, 产品收率仅为 25%。多步合成法以邻苯二胺和乙二醛为原料, 经氧化、酯化、水解得到乙酰基吡嗪。虽然该方法收率为 53.5%, 但步骤较多, 中间损耗大, 总收率较低。目前制备乙酰基最常用的方法是格氏试剂法, 以吡嗪酰胺为原料, 脱水后生成吡嗪乙腈, 然后与格氏

试剂反应经水解后得到乙酰基吡嗪, 收率达到 50%。由于格氏试剂价格昂贵、反应活性高, 对设备操作要求高, 生产成本低, 只适用于实验室小规模制备, 难以工业化应用。

由于乙酰基吡嗪为乙酰基取代含氮杂环上的氢原子, 可利用 Minisci 酰基化反应^[14-18], 以吡嗪和丙酮酸为原料合成乙酰基吡嗪。Minisci 酰基化反应的关键是硫酸根自由基, 可通过加热、紫外光照、过渡金属活化、电解^[19-24]等方法由过硫酸铵生成硫酸根自由基。本研究首次采用电化学法在常温常压下一步合成乙酰基吡嗪。该方法具有反应条件温和, 原料成本低, 工艺流程简单, 环境友好等优点, 具有很好的研究潜力和工业化前景。本研究采用铅板作阴极, 镀钉钛板作阳极, 探究了电化学法制备乙酰基吡嗪的工艺条件。

2 实 验

2.1 仪器与试剂

TPR-3030D 直流稳压稳流电源, 杭州华谊电子实业有限公司生产; DC-0515 低温恒温槽, 上海岩征实验仪器有限公司生产; GC-7900 气相色谱

Cite as: Mao L, Niu D F, Hu S Z, Zhang X S. Electrochemical synthesis of acetylpyrazine. *J. Electrochem.*, 2022, 28(5): 2107061.

仪, 上海天美公司生产; KCH-300II 氢气发生器, 上海科创仪器有限公司生产; 7890A-5975C 气相色谱-质谱联用仪, 美国安捷伦公司生产; H 型电解槽, 上海雷佳科学仪器有限公司生产。

吡嗪(AR)、二氯甲烷(AR)、过硫酸铵(AR)、硫酸(AR)、均三甲氧基苯(AR)均购自上海麦克林生化科技有限公司; 丙酮酸(纯度 95%, 上海泰坦科技股份有限公司); 二甲基亚砜(AR, 上海阿拉丁生化科技有限公司)。

2.2 反应机理

以吡嗪和丙酮酸为原料合成乙酰基吡嗪的反应为经典的 Minisci 反应^[2]。反应机理由图 1 表示, 过硫酸根在阴极发生还原反应被活化为硫酸根自由基。硫酸根自由基氧化丙酮酸使其发生脱羧反应生成乙酰基, 乙酰基与质子化的吡嗪发生自由基加成反应生成中间体, 最后中间体经过硫酸根自由基氧化脱氢后得到目标产物乙酰基吡嗪。

2.3 电解液的配制

以二氯甲烷为溶剂, 配制浓度为 $0.67 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 吡嗪和 $0.33 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 丙酮酸的混合溶液为有机相。取 100 mL 该溶液与 100 mL 饱和过硫酸铵溶液(水相)置于 H 型电解槽的阴极室中并加入 4 mL 二甲基亚砜, 搅拌使其混合均匀。配制 20wt% 的硫酸溶液, 取 200 mL 置于 H 型电解槽的阳极室。

2.4 电解实验及阴极液处理

以铅板(有效面积 8.75 cm^2)作阴极, 镀钉钛板(有效面积 8.75 cm^2)作阳极, 阴、阳极室用阳离子交换膜(Nafion-324, 杜邦公司)隔开, 在恒温、磁力搅拌和恒电流的条件下进行电解实验, 每隔一段

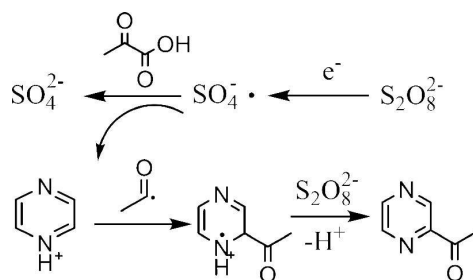


图 1 吡嗪和丙酮酸合成乙酰基吡嗪的反应路径

Figure 1 Reaction pathway of synthesizing acetylpyrazine from pyrazine and pyruvate

时间取阴极有机相溶液进行检测分析。

电解结束后, 取出阴极液, 用分液漏斗将有机相与水相分离。用氨水将水相 pH 值调至 7, 并使用二氯甲烷萃取水相(体积比为 1:1)3 次, 将水相中残余的吡嗪和乙酰基吡嗪转移至二氯甲烷中, 合并有机相后, 量取有机相总体积并分析吡嗪和乙酰基吡嗪的含量。

2.5 检测分析方法及产物的表征

使用气相色谱仪对产物乙酰基吡嗪和原料吡嗪进行定量分析。气相色谱仪采用氢火焰离子检测器, TM-5 非极性毛细管色谱柱(美国安捷伦公司, $60 \text{ m} \times 320 \mu\text{m} \times 0.25 \mu\text{m}$)。具体分析条件如下: 进样口温度为 $250 \text{ }^\circ\text{C}$, 检测器温度为 $280 \text{ }^\circ\text{C}$, 色谱柱柱箱初始温度为 $50 \text{ }^\circ\text{C}$, 以 $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 升温至 $250 \text{ }^\circ\text{C}$, 保持 5 min, 样品的单次进样量为 $1 \mu\text{L}$ 。

乙酰基吡嗪和吡嗪的定量分析采用内标法。以均三甲氧基苯为内标物, 配制不同浓度的吡嗪

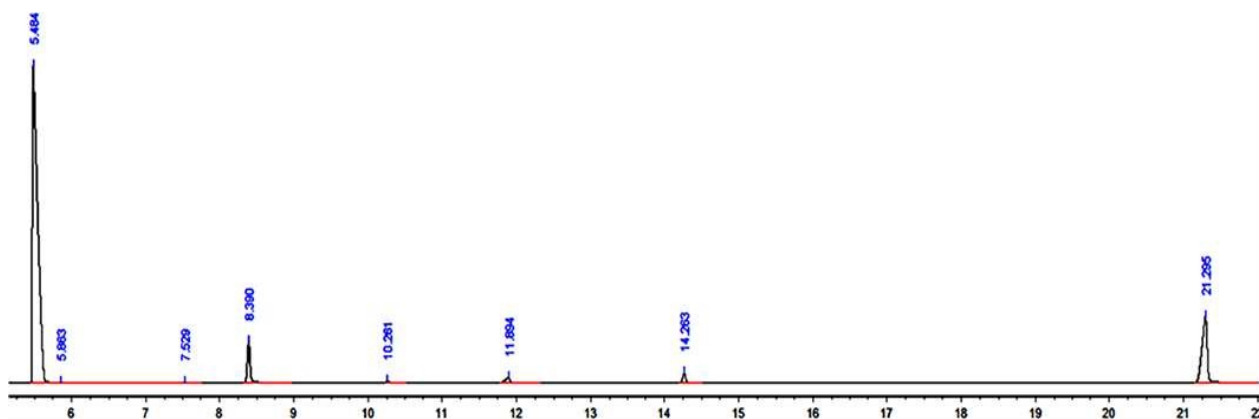


图 2 生成物气相色谱图(网络版彩图)

Figure 2 Gas chromatogram of products (color on line)

和乙酰基吡嗪溶液进行气相色谱分析, 经线性拟合得到吡嗪和乙酰基吡嗪的标准曲线, 斜率即为相对校正因子。

为验证上述产物是否为乙酰基吡嗪并确定反应中副产物的种类, 采用气相色谱-质谱联用仪对生成物进行分析。生成物气相色谱图如图 2 所示, 其中出峰时间为 5.5 min、8.4 min、10.3 min、11.9

min、14.3 min、21.3 min 的物质分别为二氯甲烷、吡嗪、丙酮酸、二甲基亚砜、乙酰基吡嗪和均三甲氧基苯。反应生成物的质谱图与数据库乙酰基吡嗪谱图相一致, 证明反应得到了所需的目标产物乙酰基吡嗪, 同时也证实反应副产物为 2,5-二乙酰基吡嗪。

乙酰基吡嗪收率按式(1)计算。

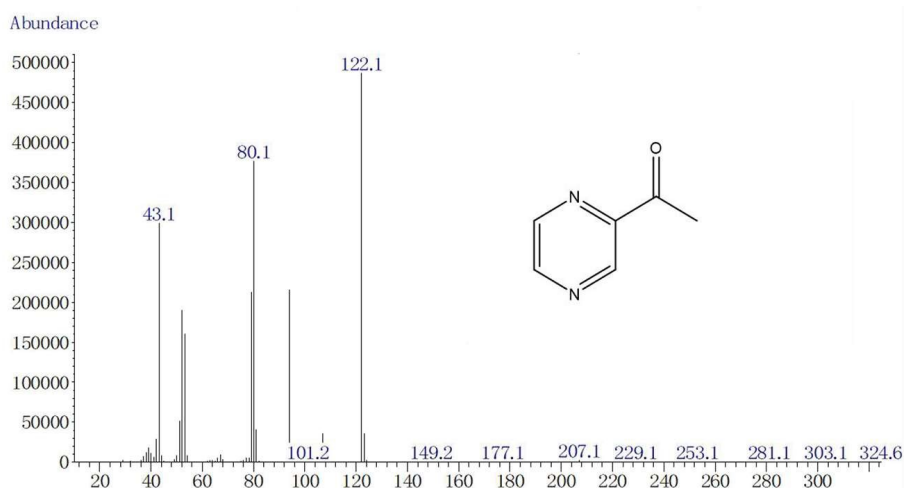


图 3 乙酰基吡嗪质谱图

Figure 3 Mass spectrum of acetylpyrazine

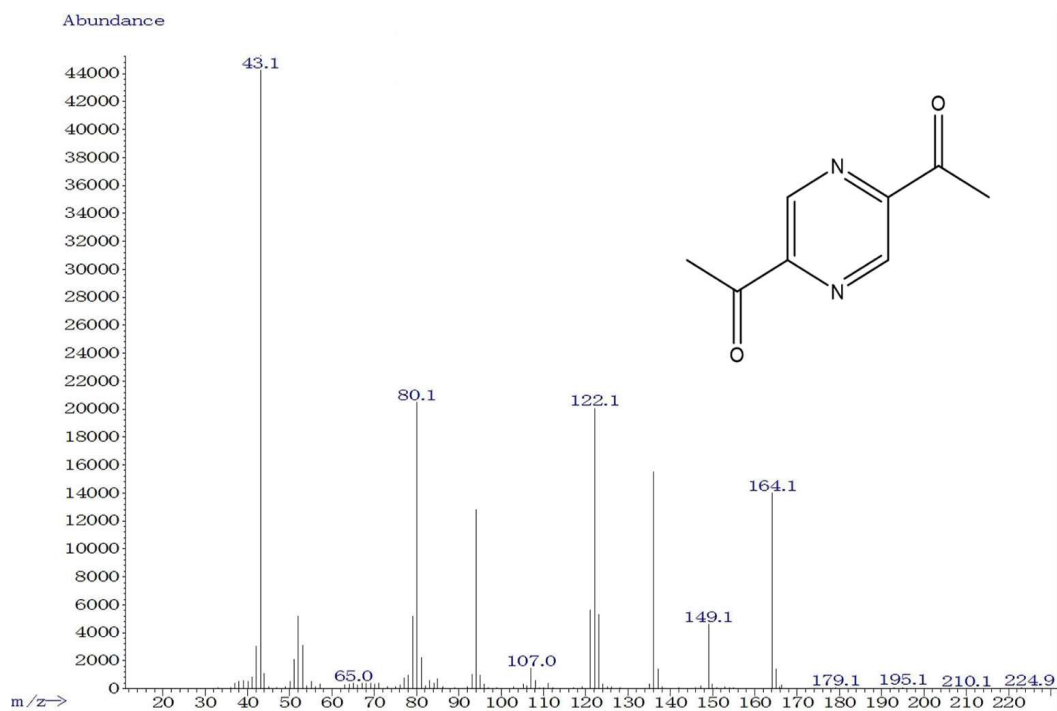


图 4 副产物 2,5-二乙酰基吡嗪质谱图

Figure 4 The mass spectrum of by-product 2,5-diacetylpyrazine

$$Y = \frac{n_1}{n_0} \times 100\% \quad (1)$$

式中: Y —乙酰基吡嗪的收率(%); n_1 —实际生成的乙酰基吡嗪的物质的量(mol); n_0 —丙酮酸的物质的量(mol)。

3 结果与讨论

3.1 反应溶剂的选择

根据乙酰基吡嗪的合成机理,吡嗪首先与 H^+ 发生质子化反应生成质子化吡嗪。质子化吡嗪带有一个正电荷不能溶于二氯甲烷,但是可溶于水。另一方面,用于氧化丙酮酸的硫酸根自由基($SO_4^{\cdot-}$)是由过硫酸根(SO_4^{2-})在阴极还原活化生成。由于过硫酸铵溶于水,而 $SO_4^{\cdot-}$ 仅短暂存在于电极板表面,丙酮酸氧化生成乙酰基的反应也在水相进行。最终,乙酰基与水中的质子化吡嗪发生自由基加成和氧化脱氢反应得到产物乙酰基吡嗪。因此,以吡嗪和丙酮酸为原料电解制备乙酰基吡嗪的反应在水相中进行。如图 5 所示,以水为溶剂时,乙酰基吡嗪收率随通电量的增加而有所增长。但是整体而言,水溶液中乙酰基吡嗪收率较低,当通电量达到 $2 F \cdot mol^{-1}$ 时,乙酰基吡嗪收率仅为 19.53%。然而,当同时使用水和二氯甲烷为溶剂形成两相溶液后,乙酰基吡嗪收率可达到 40.02%。虽然反应在水相中进行,但是由于 $SO_4^{\cdot-}$ 具有强氧化性,乙酰基吡嗪在水相中会被 $SO_4^{\cdot-}$ 降解^[26-28],导致收率降低。而在两相溶剂中,乙酰基吡嗪在二氯甲烷中的溶解度大于其在水中的,因此二氯甲烷能及时萃取出水相中的乙酰基吡嗪,防止乙酰基吡嗪被降解,起到了保护产物的作用,进而乙酰基吡嗪的收率得到了显著提高。

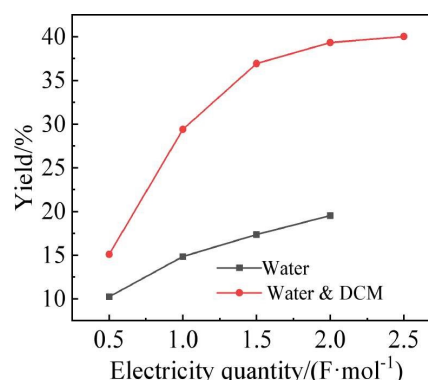


图 5 反应溶剂对乙酰基吡嗪收率的影响。(网络版彩图)
Figure 5 Effect of solvent type on the yield of acetylpyrazine. (color on line)

同时,在单独水溶液中进行电解实验时发现,随着通电量的增加反应液逐渐浑浊并变成深橘色。经气相色谱-质谱结果分析可得(图 6),产品中除了乙酰基吡嗪,含有大量的短链烃类化合物,推测其为乙酰基吡嗪降解后的物质。因此,选择二氯甲烷-水两相体系进行反应,可以有效保护乙酰基吡嗪,防止产物被降解。

3.2 电解条件的优化

为了得到最优的电解条件,本研究分别探讨了电流密度、原料摩尔比、原料浓度、过硫酸铵浓度、pH 值等因素对乙酰基吡嗪收率的影响。

3.2.1 电流密度的影响

在电解反应中,电流密度是一个非常重要的工艺条件,较大的电流密度能够加快反应速率,但也会促进副反应的发生。在本研究中,阴极主要发生 $S_2O_8^{2-}$ 的活化反应,即 $S_2O_8^{2-}$ 得电子还原为 $SO_4^{\cdot-}$ (式(2))。而 $SO_4^{\cdot-}$ 可进一步得电子还原为硫酸根

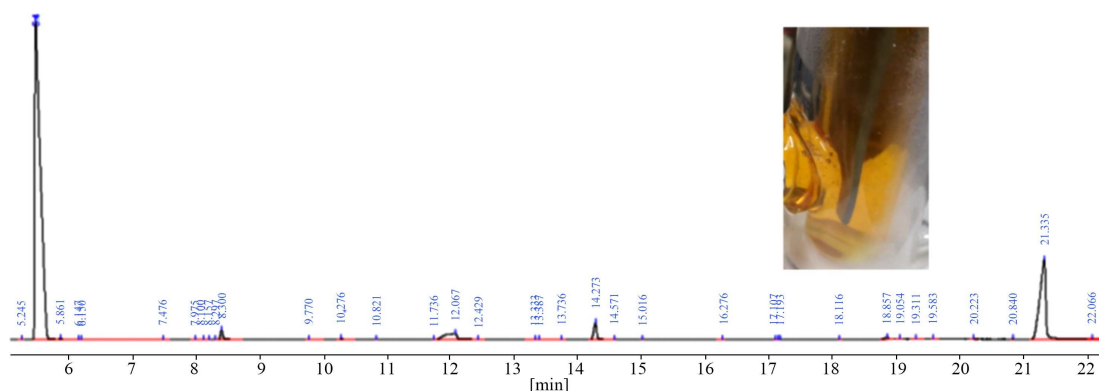


图 6 水溶液中反应液气相色谱图与反应液图片。(网络版彩图)

Figure 6 Gas chromatogram of products generated from aqueous electrolyte and the picture of electrolyte (the inset). (color on line)

($\text{SO}_4^{\cdot-}$) (式(3))。当电流密度过高时,电极表面大量的 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 可被还原生成 SO_4^{2-} , 导致乙酰基吡嗪的收率大大降低。因此,需要探究合适的电流密度,使电极表面仅发生 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 生成 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 的反应(即反应式(2))。同时由于 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 不能长时间稳定存在,合适的电流密度还可以控制 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 生成速率,使其与氧化丙酮酸反应中 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 的消耗速率一致,以达到充分利用 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 的目的。

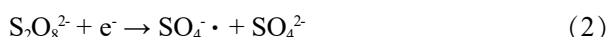


图 7 显示了电流密度分别为 $50 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 、 $100 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 、 $200 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 时,乙酰基吡嗪的收率随通电量的变化。在相同的通电量下,随着电流密度的降低,乙酰基吡嗪的收率明显提高。当电流密度为 $200 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 、通电量达到 $5 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时,乙酰基吡嗪收率为 28.90%; 而当电流密度减小至 $50 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 、通电量仅为 $1.5 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时,乙酰基吡嗪收率可达到 38.21%。

通过碘量法滴定水相中过硫酸铵的含量并计算发现,实验中过硫酸铵还原的实际转移电子数在 $1e^-$ 与 $2e^-$ 之间,说明反应中 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 既生成了 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 又生成了 SO_4^{2-} 。电流密度越低,实际转移电子数越接近 1,表明更多的 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 仅被还原为 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 。另一方面,在低电流密度下, $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 的生成速率较慢,能与丙酮酸充分反应。因此电流密度越小,乙酰基吡嗪收率越高。但当电流密度为 $50 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 时,大大延长了电解时间,所以选择电流密度 $100 \text{ A}\cdot\text{m}^{-2}$ 。

3.2.2 原料摩尔比的影响

该反应中,吡嗪和丙酮酸的理论反应摩尔比为 1:1,但在实际应用中,常通过增加某一原料的投料量来增加另一原料的转化率。图 8 是不同吡嗪/丙酮酸投料摩尔比的情况下乙酰基吡嗪的收率。

实验结果显示,随着吡嗪用量的增加,乙酰基吡嗪的收率也相应提高。以通电量为 $2.5 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$ 为例,当吡嗪和丙酮酸用量摩尔比为 1:1 时,乙酰基吡嗪收率仅为 23.30%。而当吡嗪和丙酮酸用量摩尔比增至 3:1 时,乙酰基吡嗪收率增加至 44.12%,加入过量的吡嗪有助于提高乙酰基吡嗪的收率。

另一方面,当反应液中吡嗪和丙酮酸的摩尔比为 1:1 时,气相色谱结果显示电解液中有大量副产物生成。这是由于溶液中吡嗪的浓度低,而生成的乙酰基自由基较多,发生两次酰基自由基加

成反应的可能性增加,因而生成了较多副产物 2,5-二乙酰基吡嗪。而当吡嗪和丙酮酸的投料摩尔比大于 2 时,乙酰基吡嗪的收率明显提高,没有副产物生成。在 25°C 下进行吡嗪、丙酮酸和乙酰基吡嗪在水和二氯甲烷中的溶解度实验,吡嗪在两者中都具有较大的溶解度,丙酮酸在水中的具有更大的溶解度而乙酰基吡嗪在二氯甲烷中的溶解度更大,而该反应是一个水相反应,因此增大吡嗪的投料量有利于增加吡嗪在水中的浓度,提高乙酰基吡嗪收率。因此,应选择吡嗪/丙酮酸摩尔比为 3:1。

3.2.3 反应物浓度的影响

由于反应液为两相溶液,二氯甲烷导电性差,且电还原反应仅在水相中进行,为控制电压稳定,磁力搅拌速度较低。而 $\text{SO}_4^{\cdot-}$ 不能长时间稳定存

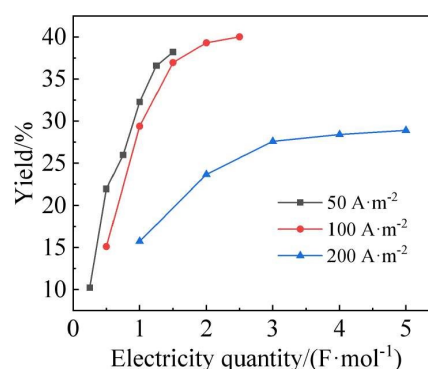


图 7 电流密度对乙酰基吡嗪收率的影响。(网络版彩图)

Figure 7 Effect of current density on the yield of acetylpyrazine. (color on line)

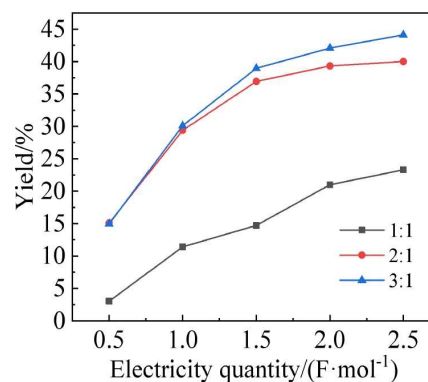


图 8 吡嗪/丙酮酸投料摩尔比对乙酰基吡嗪收率的影响。(网络版彩图)

Figure 8 Effect of feed molar ratio pyrazine/pyruvic on the yield of acetylpyrazine. (color on line)

在, 低搅拌速率导致传质效果差, $\text{SO}_4 \cdot$ 扩散缓慢, 只能存在于电极表面。图 9 为保持吡嗪和丙酮酸投料摩尔比 3:1, 在不同丙酮酸浓度下进行电解得到的乙酰基吡嗪的收率。当通电量小于 $1 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$ 时, 随着丙酮酸浓度的升高, 电极表面的 $\text{SO}_4 \cdot$ 更容易与丙酮酸发生脱羧反应, 因此增加原料浓度有利于充分利用 $\text{SO}_4 \cdot$, 乙酰基吡嗪收率更高。但在丙酮酸浓度为 $0.67 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的情况下, 随着电解的进行, 乙酰基吡嗪的收率变化缓慢, 反应速率快速下降。这是由于随着反应的进行, 过硫酸铵浓度降低, 而吡嗪和丙酮酸的浓度仍然较高, 吡嗪和丙酮酸易于在电极表面发生复杂的副反应, 产生副产物, 乙酰基吡嗪收率降低且产品分离更加困难。因此优选二氯甲烷中丙酮酸浓度 $0.33 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 吡嗪浓度 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

3.2.4 过硫酸铵浓度的影响

通过探究电流密度影响的实验发现, 随着电解的进行, 当通电量达到 $1 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$, 乙酰基吡嗪收率的增长幅度开始变缓。为了探究乙酰基吡嗪生成速率下降的原因, 每隔一段时间, 对水相溶液进行取样滴定, 图 10 是过硫酸铵的消耗量随通电量的变化。研究发现, 过硫酸铵的消耗速率随通电量没有明显变化, 即过硫酸铵的消耗速率并没有随过硫酸铵浓度的降低而降低。同时图 11 显示, 反应中补加过硫酸铵保持溶液饱和, 无法提高乙酰基吡嗪收率。因此, 过硫酸铵浓度变化不是导致乙酰基吡嗪生成速率下降的原因。

3.2.5 pH 值的影响

据文献报道, 在非催化的条件下, $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 分解生

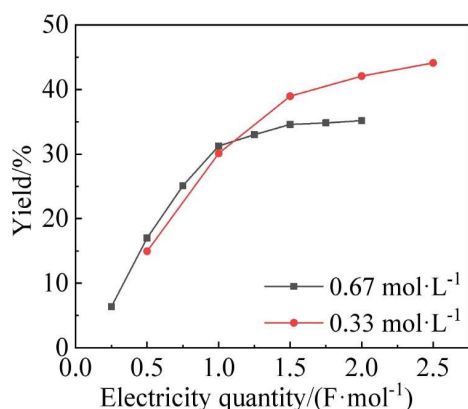


图 9 反应物浓度对乙酰基吡嗪收率的影响。(网络版彩图)
Figure 9 Effect of reactant concentration on the yield of acetylpyrazine. (color on line)

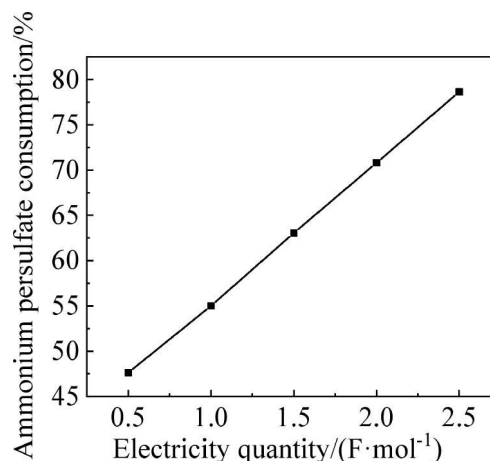


图 10 过硫酸铵消耗量随通电量的变化

Figure 10 The consumption of ammonium persulfate varies with electricity quantity

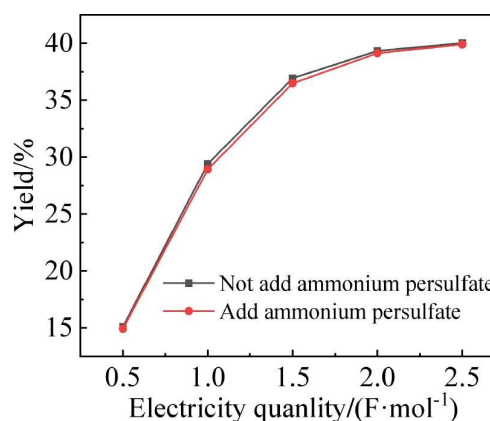


图 11 过硫酸铵对乙酰基吡嗪收率的影响。(网络版彩图)

Figure 11 Effect of ammonium persulfate on the yield of acetylpyrazine. (color on line)

成 $\text{SO}_4 \cdot$ 的活化能约为 $1.40 \times 10^5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$, 而在酸催化条件下, $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 分解的活化能约为 $1.08 \times 10^5 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$, 在酸性条件下过硫酸铵更容易生成 $\text{SO}_4 \cdot$ [30]。在该反应体系中, 由于丙酮酸呈酸性, 配制的反应液 pH 值为 2, 且反应前后 pH 值没有变化。分别用氨水和硫酸调节 pH 值至 4 和 1, 进行电解实验, 探究不同 pH 下乙酰基吡嗪的收率。

实验结果如图 12 所示, 当 $\text{pH} = 4$ 时, 几乎没有乙酰基吡嗪生成。Minisci 反应中, 吡嗪在酸性条件下发生质子化反应, 在较高 pH 值下, 吡嗪的质子化受到阻碍。同时, 实验过程中发现, 在高 pH 条件下, 铅板表面被过硫酸铵氧化生成的铅离子以盐的形式开始沉淀, 产生固体粉末, 槽电压升高,

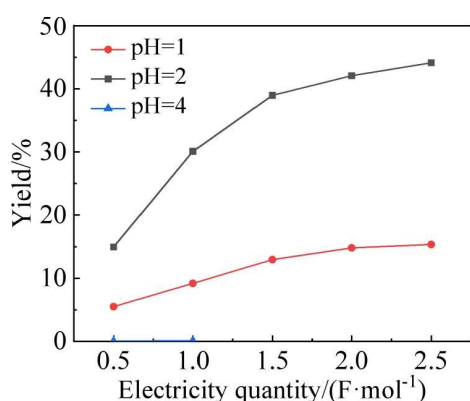
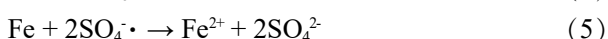
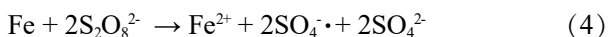


图 12 不同 pH 值下乙酰吡嗪的收率。(网络版彩图)
Figure 12 The yield of acetylpyrrolazine at different pH values. (color on line)

对电极板造成损害,电极性质改变。当 pH = 1 时,乙酰吡嗪的收率大大降低,丙酮酸性质不稳定,在酸性较强的条件下会发生分解反应,生成二氧化碳和乙醛,阻碍了合成反应的进行。因此,反应中不需要调节溶液的 pH, 反应最佳的 pH 值为 2。

3.3 电化学、过渡金属复合活化法

为了避免析氢反应,本研究首先选用了析氢过电位高的铅电极。由于铁可以与过硫酸根反应产生硫酸根自由基(式(4)),反应中生成的亚铁离子可以在电极表面还原成金属铁(如式(6)~(7))。



除了铁的催化作用,在铁电极表面,过硫酸根仍可以得电子被还原为硫酸根自由基。因此,为了实现电化学和过渡金属复合还原过硫酸铵的目的^[29],对铁电极进行了探究。由于金属铁很活泼,与过硫酸铵可发生剧烈的反应,因此使用不锈钢替代纯铁作为阴极材料。图 13 是不锈钢电极对乙酰吡嗪收率的影响,实验结果显示,相比于不锈钢电极,铅电极对于提高乙酰吡嗪收率仍然具有很大的优势,电解 2.5 F·mol⁻¹ 后,不锈钢电极的乙酰吡嗪收率仅为 30.80%,且实验过程中发现,以不锈钢作阴极电解时电极表面有大量氢气产生,析氢反应的发生是乙酰吡嗪在不锈钢电极表面的收率较铅电极低的原因;另一方面,反应结束后滴定水相反应液中铁元素的含量,发现 Fe²⁺ 和 Fe³⁺ 在溶液中的浓度较低,难以起到明显的

作用,因此乙酰吡嗪的收率没有提高。

由于使用不锈钢电极无法实现电化学和过渡金属复合活化过硫酸根的目的,因此仍选择铅为电极进行复合活化效果的研究。反应开始前,向反应液中加入 2.3 g 硫酸亚铁,以铅电极探究电化学和过渡金属复合活化法的有效性。实验结果如图 14 所示,外加硫酸亚铁的复合活化法对乙酰吡嗪收率的影响不大,收率仍在 44% 左右。分析可知,硫酸亚铁对乙酰吡嗪收率没有影响的原因为:首先,标准情况下,过硫酸铵的氧化还原电位为 2.01 V,而 Fe³⁺ 还原为 Fe²⁺ 的氧化还原电位为 0.77 V,因此在电极表面过硫酸铵更容易发生还原反应。且过硫酸铵为饱和溶液,Fe³⁺ 的浓度仅为

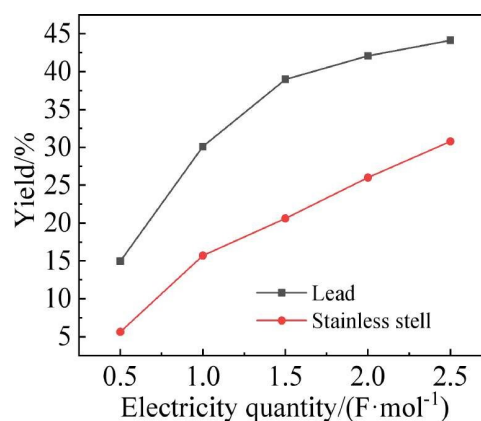


图 13 铅、不锈钢电极对乙酰吡嗪收率的影响。(网络版彩图)
Figure 13 Effects of lead and stainless-steel electrodes on the yield of acetylpyrrolazine. (color on line)

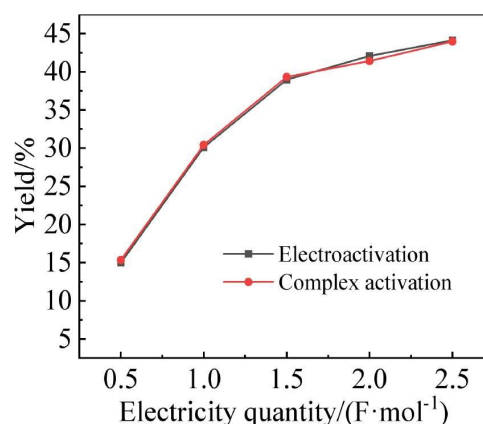


图 14 复合活化法对乙酰吡嗪的收率。(网络版彩图)
Figure 14 The yield of acetylpyrrolazine with different activation methods. (color on line)

表 1 成对电解实验结果表

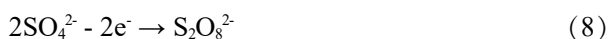
Table 1 The results of the paired electrolysis experiment

quantity of electric charge/(F·mol ⁻¹)	cathodic current density/(A·cm ⁻²)	yield of acetylpyrazine/%	anodic current density/(A·m ⁻²)	quantity of ammonium persulfate at anode/g
2.5	100	43.82	1150	trace

0.08 mol·L⁻¹,过硫酸铵更容易发生反应。其次 Fe³⁺在电极表面还原为 Fe²⁺,过硫酸铵与 Fe²⁺反应生成的 SO₄·依旧存在于电极表面,这与过硫酸铵在电极表面直接还原为 SO₄·的效果类似。因此,实验条件仍以铅板为阴极,采用电解法活化过硫酸铵合成乙酰基吡嗪,乙酰基吡嗪的收率为 44.12%。

3.4 成对电解实验

过硫酸铵是乙酰基吡嗪反应中重要的氧化剂原料,可由电氧化硫酸铵反应得到,反应方程式如式(8)所示:



若将电氧化硫酸铵反应与乙酰基吡嗪反应耦合,可在阴极电还原制备乙酰基吡嗪的同时,在阳极电氧化硫酸铵制备过硫酸铵,为电合成乙酰基吡嗪反应提供原料。除此之外,电合成乙酰基吡嗪反应结束后,大量生成的硫酸铵留在水相中。对水相中的硫酸铵进行电氧化,使其产生过硫酸铵,也可起到资源再利用的目的。因此,本研究设计了成对电解实验,在阴极电合成乙酰基吡嗪的同时,在阳极电氧化硫酸铵制备过硫酸铵。

根据文献报道的电解制备过硫酸铵的条件^[31],将 200 mL 含有 15wt.%硫酸的硫酸铵饱和溶液置入电解槽的阳极,加入 0.06wt.%硫氰酸铵添加剂,以铂网为电极,阳极的电流密度为 1150 A·m⁻²,阴极乙酰基吡嗪的制备条件维持不变。实验结果如表 1 所示。

实验结果表明,阳极反应液的变化没有影响乙酰基吡嗪的收率。但是,通过碘量法滴定阳极液中过硫酸铵的浓度,发现阳极只有极少量的过硫酸铵生成。原因在于电极面积的限制,该条件下的电流密度远小于工业生产过硫酸铵所需的 8000 A·m⁻²。但是该实验证明了阴极合成乙酰基吡嗪和阳极电氧化制备过硫酸铵成对电解的可行性,具有广阔的工业应用前景。

4 结论

本研究以吡嗪和丙酮酸为原料,首次采用电化

学法合成乙酰基吡嗪,通过实验确定最优电解条件为:体积比为 1:1 的过硫酸铵饱和水溶液和含 1 mol·L⁻¹吡嗪和 0.33 mol·L⁻¹丙酮酸的二氯甲烷溶液作为阴极液,以铅板为阴极,电流密度 100 A·m⁻²,在常温常压下进行电解。当通电量为 2.5 F·mol⁻¹时,乙酰基吡嗪收率达到 44.12%。相比于化学法制备乙酰基吡嗪,电化学法条件简单,更加清洁环保。同时,由于电流密度可控,反应更加温和,产品纯度高,简化了分离步骤,降低了生产成本。如果能够解决反应中的传质问题,乙酰基吡嗪的收率将进一步提高,该方法也将具有更加广阔的工业化应用空间。

参考文献(References):

- [1] Li L L(李磊磊), Zi Y Y(自妍妍), Zang C J(臧传近), Mao Z H(毛浙徽), Wei J(卫洁), Chen X(陈祥), Zhang L L(张雷亮). A new process for the synthesis of 2-acetylpyrazine [J]. *Shandong Chem.* (山东化工), 2015, 44(19): 20-22.
- [2] Opletalova V, Hartl J, Patel A, Palat K, Buchta V. Ring substituted 3-phenyl-1-(2-pyrazinyl)-2-propen-1-ones as potential photosynthesis-inhibiting, antifungal and antimycobacterial agents[J]. *Farmaco*, 2002, 57(2): 135-144.
- [3] Liu Y F, Wang C L, Bai Y J, Han N, Jiao J P, Qi X L. A facile total synthesis of imatinib base and its analogues[J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2008, 12(3): 490-495.
- [4] Bai Y J(白亚军), Liu Y F(刘毅锋), Zhang J(张娟), Dang W J(党文娟), Jiao J P(焦军平). Synthesis of 3-N, N-dimethylamino-1-aromatic heterocyclyl-2-propen-1-one [J]. *J. Northwest Univ., Nat. Sci.* (西北大学学报:自然科学版), 2007, 37(2): 231-234.
- [5] Satoh A, Nagatomi Y, Hirata Y, Ito S, Suzuki G, Kimura T, Maehara S, Hikichi H, Satow A, Hata M, Ohta H, Kawamoto H. Discovery and *in vitro* and *in vivo* profiles of 4-fluoro-N-[4-[6-(isopropylamino) pyrimidin-4-yl]-1, 3-thiazol-2-yl]-N-methylbenzamide as novel class of an orally active metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) antagonist[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19(18): 5464-5468.
- [6] Siriwardana A I, Kathriarachchi K K, Nakamura I, Gridnev

- I D, Yamamoto Y. Synthesis of pyridinylpyrrole derivatives via the palladium-catalyzed reaction of acetylpyridines with methyleneaziridines[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126(43): 13898-13899.
- [7] Liu J B, Yi W, Wan Y, Ma L, Song H C. 1-(1-Arylethylidene) thiosemicarbazide derivatives: a new class of tyrosinase inhibitors[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16(3): 1096-1102.
- [8] Wolt J. Chromate oxidation of alkylpyrazines[J]. *J. Org. Chem.*, 1975, 40(8): 1178-1179.
- [9] Chen X(陈祥), Zang C J(臧传近), Wei J(卫洁), Li X(李新), Li L L(李磊磊), Zhang L L(张雷亮), Guo G(郭鸽), Song C B(宋成斌), Zhang G J(张广军), Wang X J(王新军). A kind of synthetic method of natural 2-acetylpyrazine: CN, 108822047A[P]. 20181116.
- [10] Houminer Y, Southwick E W, Williams D L. Preparation of monoacetylpyrazines[J]. *J. Heterocycl. Chem.*, 1986, 23(2): 497-500.
- [11] Cai C S(蔡传松), Zhang Z F(张章福), Wang Y X(王云祥), Zhang M(张明), Ji S P(季淑平). Synthesis of pyrazine compounds[J]. *J. Nanjing Univ., Nat. Sci.* (南京大学学报自然科学版), 1984, 1(2): 245-249+217-218.
- [12] Xuan B W(宣丙武), Xing X D(邢晓东), Xuan F X(宣富兴). A kind of synthetic method of 2-acetylpyrazine: CN, 109796416A[P], 20190524.
- [13] Schwaiger W, Cornelissen J M, Ward J P. A convenient synthesis of alkyl- and arylpyrazinyl ketones[J]. *Food Chem.*, 1984, 13(3): 225-234.
- [14] Yang Z Y, Chen X, Wang S Z, Liu J D, Xie K, Wang A W, Tan Z. Synthesis of 2-aryl benzothiazoles via $K_2S_2O_8^{2-}$ mediated oxidative condensation of benzothiazoles with aryl aldehydes[J]. *J. Org. Chem.*, 2012, 77(16): 7086-7091.
- [15] Kan J, Huang S J, Lin J, Zhang M, Su W P. Silver-catalyzed arylation of (Hetero) arenes by oxidative decarboxylation of aromatic carboxylic acids[J]. *Angew. Chem.-Int. Edit.*, 2015, 54(7): 2199-2203.
- [16] Lv L Y, Lu S L, Guo Q X, Shen B J, Li Z P. Iron-catalyzed acylation-oxygenation of terminal alkenes for the synthesis of dihydrofurans bearing a quaternary carbon[J]. *J. Org. Chem.*, 2015, 80(1): 698-704.
- [17] Benischke A D, Leroux M, Knoll I, Knochel P. Iron-catalyzed acylation of polyfunctionalized aryl- and benzylzinc halides with acid chlorides[J]. *Org. Lett.*, 2016, 18(15): 3626-3629.
- [18] Yin Z P, Zhang Z, Soulé J F, Dixneuf P H, Wu X F. Iron-catalyzed carbonylative alkyl-acylation of heteroarenes[J]. *J. Catal.*, 2019, 372: 272-276.
- [19] Liang C J, Bruell C J, Marley M C, Sperry K L. Thermally activated persulfate oxidation of trichloroethylene (TCE) and 1, 1, 1-trichloroethane (TCA) in aqueous systems and soil slurries[J]. *Soil. Sediment. Contam.*, 2003, 12(2): 207-228.
- [20] Huang K C, Zhao Z Q, Hoag G. E, Dahmani A, Block P A. Degradation of volatile organic compounds with thermally activated persulfate oxidation[J]. *Chemosphere*, 2005, 61(4): 551-560.
- [21] Hori H, Nagaoka Y, Murayama M, Kutsuna S. Efficient decomposition of perfluorocarboxylic acids and alternative fluorochemical surfactants in hot water[J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2008, 42(19): 7438-7443.
- [22] Chu W, Lau T K, Fung S C. Effects of combined and sequential addition of dual oxidants ($H_2O_2/S_2O_8^{2-}$) on the aqueous carbofuran photodegradation[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54(26): 10047-10052.
- [23] Chen J, Zhang P. Photodegradation of perfluorooctanoic acid in water under irradiation of 254 nm and 185 nm light by use of persulfate[J]. *Water Sci. Technol.*, 2006, 54(11-12): 317-325.
- [24] Rastogi A, Al-Abed S R, Dionysiou D D. Effect of inorganic, synthetic and naturally occurring chelating agents on Fe(II) mediated advanced oxidation of chlorophenols[J]. *Water Res.*, 2009, 43(3): 684-694.
- [25] Seiple I B, Su S, Rodriguez R A, Gianatassio R, Fujiwara Y, Sobel A L, Baran P S. Direct C-H arylation of electron-deficient heterocycles with arylboronic acids[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(38): 13194-13196.
- [26] Rastogi A, Al-Abed S R, Dionysiou D D. Effect of inorganic, synthetic and naturally occurring chelating agents on Fe(II) mediated advanced oxidation of chlorophenols[J]. *Water Res.*, 2009, 43(3): 684-694.
- [27] Li Y, Li H, Zhang J, Quan G X, Lan Y Q. Efficient degradation of Congo Red by sodium persulfate activated with zero-valent zinc[J]. *Water Air Soil Pollut.*, 2014, 225(9): 2121.
- [28] Rastogi A, Al-Abed S R, Dionysiou D D. Sulfate radical-based ferrous-peroxymonosulfate oxidative system for PCBs degradation in aqueous and sediment systems[J]. *Appl. Catal. B-Environ.*, 2009, 85(3-4): 171-179.
- [29] Chanikya P, Nidheesh P, Babu D S, Gopinath A, Kumar M S. Treatment of dyeing wastewater by combined sulfate radical based electrochemical advanced oxidation and electrocoagulation processes[J]. *Sep. Purif. Technol.*, 2021, 254: 117570.
- [30] Reuber J, Reinhardt H, Johannsmann D. Formation of surface-attached responsive gel layers via electrochemically induced free-radical polymerization[J]. *Langmuir*, 2006,

Electrochemical Synthesis of Acetylpyrazine

Lin Mao, Dong-Fang Niu, Shuo-Zhen Hu, Xin-Sheng Zhang*

(*State Key Laboratory of Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China*)

Abstract: Acetylpyrazine is naturally presented in hazelnuts, peanuts, and sesame seeds. As an important food additive, it is widely used in baked foods, meat, sesame and tobacco. At the same time, acetylpyrazine is also an important pharmaceutical intermediate, which is used in the syntheses of anti-tuberculosis drugs, anti-tumor, anti-malaria, anti-viral, antibacterial and treatments of epilepsy, pain and Parkinson's drugs. At present, the synthesis methods of acetylpyrazine include oxidation method, multi-step method and Grignard reagent method, which have the disadvantages of low yield, cumbersome process, severe reaction conditions and high cost. In this study, acetylation of pyrazine was used to synthesize acetylpyrazine by electrochemical method for the first time. In this reaction, ammonium persulfate was electrolyzed on lead electrode to generate sulfate radicals, which react with pyruvic acid to generate acetyl groups, and followed by reacting with protonated pyrazines to synthesize acetylpyrazines under acidic conditions. Firstly, the effects of various electrolysis conditions on the yield of acetylpyrazine were investigated, and the optimal electrolysis conditions were obtained. A volume ration of 1:1 between ammonium persulfate saturated aqueous solution and methylene chloride solution containing $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ of pyrazine and $0.33 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ of pyruvic acid were used as the catholyte. A lead plate was used as the cathode. The electrolysis was carried out at the current density of $100 \text{ A} \cdot \text{m}^{-2}$ under normal temperature and pressure. When the charge was $2.5 \text{ F} \cdot \text{mol}^{-1}$, the yield of acetylpyrazine reached 44.12%. In addition, iron electrodes and added ferrous sulfate were used to investigate the influence of electrochemical-transition metal composite activation method on the yield of acetylpyrazine. However, the composite activation method has little effect on the improvement of the yield of acetylpyrazine. In general, the electrochemical synthesis of acetylpyrazine is simple and easy to control. Moreover, the reaction is gentler, the product purity is high, thus, the separation steps are simplified, and the production cost is reduced. The use of "clean energy" electrons instead of transition metal salts as the reducing agent is an environmentally friendly preparation method with broad prospects. At the same time, ammonium sulfate can be oxidized at the anode to generate ammonium persulfate, while acetylpyrazine is synthesized at the cathode. Therefore, pyrazine acetylation is a direct and effective method for preparing acetylpyrazine and electrochemical synthesis of acetylpyrazine has broad industrial application prospects.

Key words: minisci acylation reaction; acetylpyrazine; electrochemical reduction; ammonium persulfate; sulfate radical