ปฏิกิริยาของ 1-Acetyl-2-(1-adamantylthio) -dioxyphenyltetrahydropyridines

สุภาลักษณ์ ปรัชชญาสิทธิกุล

L.Bauer

บทคัดย่อ

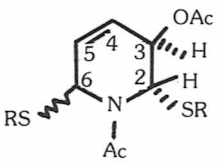
ปฏิกิริยา alkaline hydrolysis ของ 1-acetyl-2-(1-adamantylthio)-3,4-bis-acetate-5-phenyl-1,2,3,4 tetrahydropyridine **(5a)** ด้วยสารละลายเบส ได้อนุพันธ์ dihydroxy **(5b)** สาร hydroxy acetate **(8a)** เกิดปฏิกิริยาทำนองเดียวกันได้ 1-acetyl-2-(1-adamantylthio)-3,6-dihydroxy -4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine **(8b)** สาร **8b** สลายตัวได้ง่ายมากในสารละลาย $CDCL_3$ ซึ่งมี CF_3CO_2H เจือปนอยู่ ได้ 2,3-disubstituted furan **(9)** ซึ่งเป็นสารประกอบใหม่ 1-acetyl-2-(1-adamantylthio)-3-hydroxy-4-phenyl-6-acetate-1,2,3,6-tetrahydropyridine **(6a)** ทำปฏิกิริยากับ acetic anhydride ได้ diacetate **(6b)** ส่วน 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine analogs ของ 2,6-dihydroxy **(7)** และ 3-acetate-6-hydroxy **(8a)** สลายตัวเมื่อ reflux กับ acetic anhydride ได้ 3- และ 2-(1-adamantylthio)-4-phenylpyridines (**10a** และ **10b**) ตามลำดับ

Alkaline hydrolysis of 1-acetyl-2-(1-adamantylthio)-3,4-bis-acetate-5-phenyl -1,2,3,4-tetrahydropyridine **(5a)** furnished dihydroxy derivative **(5b).** Similarly, hydroxy acetate **(8a)** was hydrolyzed to the corresponding diol, 1-acetyl-2-(1-adamantylthio)-3,6-dihydroxy-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, **8b.** Upon exposure to $CDCL_3/CF_3CO_2H$ solution, the diol **(8b)** was transformed to the new 2,3-disubstituted furan **(9).** 1-Acetyl-2-(1-adamantylthio)-3-hydroxy-4-phenyl-

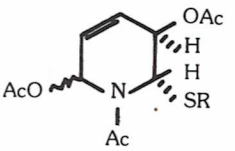
6-acetate-1,2,3,6-tetrahydropyridine (**6a**) reacted with boiling acetic anhydride to provide the expected diacetate, **6b.** 4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine analogs of 2,6-dihydroxy (**7**) and 3-acetate-6-hydroxy (**8a**) were readily decomposed in refluxing acetic anhydride to yield the corresponding 3-and 2-(1-adamantylthio) 4-phenyl-pyridines, **10a** and **10b,** quantitatively.

บทนำ

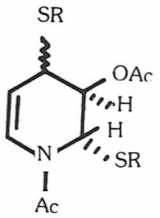
ปฏิกิริยา deoxydative substitution ของ pyridine 1-oxides กับ thiols ใน acetic anhydride ได้สารไอโซเมอร์ 2-และ3-pyridyl sulfides เป็นผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ [1] ในบางปฏิกิริยาสามารถแยก tetrahydropyridines (1-10%) เป็นผลพลอยได้ ซึ่งสลายตัวได้ด้วยความร้อน (200°C) ได้สาร aromatic sulfides [2] tetrahydropyridines นี้มีโครงสร้างสำคัญร่วมกันคือ



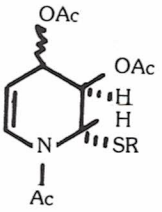
1



2



3



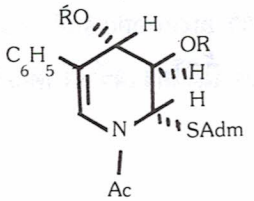
4

R = t-C_4H_9

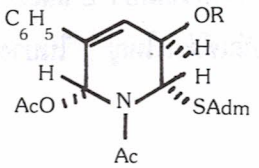
Ac = $COCH_3$

มีหมู่ carbinolamines หรือหมู่ ∝- aminosulfide[1] และพันธะคู่ในวงอาจเป็นแบบ isolated double bond (**1** และ **2**) หรือแบบ enamide (**3** และ **4**) สาร **1-4** ไวต่อปฏิกิริยากับกรดแก่ ส่วนอนุพันธ์ hydroxy acetate หรือ diacetate ของสารเหล่านี้ เกิดปฏิกิริยากับเบสอ่อนได้สาร dialcohol[3] แต่บางกรณีได้ 2,5-dihydrofuran ซึ่งจะเปลี่ยนเป็น furan ต่อไปเมื่อทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ที่เป็นกรดอ่อน[4] อนุพันธ์ dihydroxy หรือ hydroxy acetate ส่วนใหญ่ทำปฏิกิริยากับ acetic anhydride ได้ bis-acetate[5]

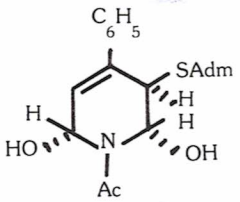
การวิจัยนี้ศึกษาปฏิกิริยา hydrolysis ของหมู่ carbinolamines หรือหมู่ ∝- aminosulfides ด้วยสารละลายเบส และปฏิกิริยา acetylation ของ tetrahydropyridine 4 ชนิด (**5a, 6a, 7** และ **8a**) ซึ่งมีหมู่ C_6H_5 อยู่ที่ตำแหน่ง 4 หรือ 5 ของวง pyridine



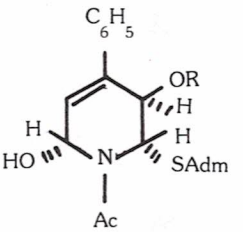
5 a, R = Ŕ = Ac
b, R = Ŕ = H



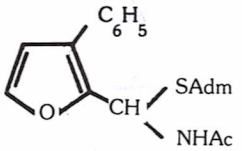
6 a, R = H
b, R = Ac



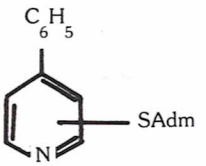
7



8 a, R = Ac
b, R = H



9



10 a, 3-pyridyl sulfide
b, 2-pyridyl sulfide

Adm = 

วิธีการ

อุปกรณ์ เครื่องกลั่นลดความดัน column อุปกรณ์สามัญ เครื่องหาจุดหลอมเหลว ultra-violet (UV) infrared (IR) nuclear magnetic resonance (NMR) mass spectrometer (MS)

สารเคมี กลั่นตัวทำละลาย และ acetic anhydride ก่อนนำมาใช้ สารตั้งต้น **5a, 6a, 7** และ **8a** ได้จากปฏิกิริยาของ 3- และ 4-phenyl-pyridine 1-oxides กับ 1-adamantane thiol (1-AdmSH) ใน acetic anhydride[6] TLC chromatogram developed โดยใช้ ether แผ่น TLC มีขนาด 8 × 4 cm. เคลือบด้วย silica gel ที่มี UV indicator หนา 0.25 mm. ในที่นี้การระเหยตัวทำละลายหมายถึงการกลั่นด้วยเครื่องกลั่นลดความดัน

1. ปฏิกิริยา Hydrolysis

1. ปฏิกิริยาของ bis-acetate **5a** กับ $NaOH/CH_3OH$

ผสมสาร **5a** (0.3 g, 0.6 mmole) กับ NaOH (0.0125 g, 0.3 mmole) ใน CH_3OH 20 cm^3 ให้ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง ระเหยตัวทำละลายออกได้ของแข็งสีขาว และเติมน้ำลงไป 10 cm^3 สกัดด้วย $CHCl_3$ 2 ครั้ง ๆ ละ 30 cm^3 ล้างด้วยน้ำ 20 cm^3 เติม anh. $MgSO_4$ กรอง ระเหย $CHCl_3$ ออกได้ oily liquid (สาร dihydroxy **5b**) 0.323 g (100%) ตกผลึกใน ether-petroleum ether ได้ **5b** 0.215 g (87%);mp 158-9° C; TLC R_f 0.32; UV (95% C_2H_5OH) λ_{max}(log ε) 278 nm (4.17); IR(Nujol) 3462(OH), 1640 (amide C=O)cm^{-1}; ^{1}HNMR(360 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92(d, H-2), 4.60 (dd, H-3), 4.43(d, H-4), 6.91 (s, H-6)($J_{2,3}$ = 1.4, $J_{3,4}$ = 1.1, $J_{H,OH}$ = 11.2 Hz) 3.72, 3.36(d, 3-OH และ 4-OH), 2.28(s, CH_3), 2.13-1.65 (m, 1-Adm); ^{13}CNMR($CDCl_3$) δ 126.0(C-6), 121.5 (C-5), 68.1(C-4), 73.1(C-3), 50.8(C-2), 168.6(Acyl CO), 21.8(Acyl CH_3); MS, m/e 399(M^+ , 13), 214(86) , 172(100), 144(66), 135(51), 93(26), 79(40), 77 (20), 67(21), 55(23). Anal.Calcd. for $C_{23}H_{29}NO_3S$:C,69.14; H,7.32;N,3.50. Found:C,69.31; H,7.29; N,3.43.

2. ปฏิกิริยาของ hydroxy acetate **8a** กับ $NaOH/CH_3OH$

ผสม **8a** (0.3 g, 0.68 mmole) กับ NaOH(13.6 mg, 0.34 mmole) ใน CH_3OH 2 cm^3 ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง 1 ชั่วโมง เติมน้ำลงไป 10 cm^3 กรองสารที่ได้ ล้างด้วยน้ำ ได้สาร dialcohol **8b** 0.247 g (19.5%) ตกผลึกด้วย CH_3OH ได้ **8b** 0.20 g (74%) : mp 157-8° C; TLC R_f 0.12; UV(95% C_2H_5OH) λ_{max}(log ε) 246 nm (3.40); IR(Nujol) 3283, 3180 (OH), 1645 (amide C=0) cm^{-1}; MS, m/e 238(30), 172(25), 135(100), 43(24), 18(33). Anal.Calcd. for $C_{23}H_{29}NO_3S$: C,69.14; H,7.32;

N,3.50. Found:C,68.91; H,7.56; N,3.40.

3. ปฏิกิริยา mild alkaline hydrolysis ของสาร **8a**

ผสม **8a**(0.3 g, 0.68 mmole) กับ $NaHCO_3$ (28.0 mg, 0.34 mmole) และ CH_3OH 5 cm^3 reflux เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ระเหย CH_3OH ออก ได้สารสีเหลืองอ่อนเติมน้ำลงไป 10 cm^3 หลังจากกรองแล้วได้สาร **8b** 0.257 g (95%) ซึ่งมี mp และ spectral data เหมือน **8b** จากปฏิกิริยาที่ 2

4. สาร 2,3-disubstituted furan **(9)** จาก **8a**

สาร **8a** (150 mg, 0.34 mmole) ทำปฏิกิริยากับ NaOH (0.007 g, 0.17 mmole) ใน CH_3OH 2 cm^3 ที่อุณหภูมิห้อง 1 ชั่วโมง กรองสารที่ได้ล้างด้วยน้ำทำให้แห้ง เติม $CHCl_3$ ลงไป 15 cm^3 และหยด CF_3CO_2H ลงไป 0.5 หยด ตั้งค้างคืนไว้ที่อุณหภูมิห้อง ระเหย $CHCl_3$ ออกได้สารหนัก 0.15 g นำไปแยกด้วย column chromatography (Silica gel 50 g ใน petroleum ether) elute ด้วย petroleum ether:ether (1:1) 600 cm^3 ได้สาร furan **(9)** 80 mg (62%) mp 106-8°C ตกผลึกใน ether ได้สาร **9** 30 mg (23%): mp 115-6° C; TLC R_f 0.61; IR(Nujol) 3242(NH), 1653 (C=0) cm^{-1}; ^{1}HNMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d,H-5), 6.48 (d.H-4), 6.60 (d,CH), 6.30 (br.d,NH) ($J_{4,5}$=1.9, $J_{CH,NH}$=9.4 Hz), 7.3-7.5 (m,C_6H_5), 1.94-1.57 (m,1-Adm), 1.96(s,CH_3); MS,m/e 214(100), 172(94), 135(17), 43(41), 28(38), 18(35).

2. ปฏิกิริยา Acetylation

1. ปฏิกิริยาของ **6a** กับ acetic anhydride

สาร **6a** (100 mg, 0.23 mmole) ผสมกับ acetic anhydride 2 cm^3 reflux เป็นเวลา 4 ชั่วโมง เมื่อระเหยให้แห้งได้ของเหลว 100 mg นำไปทำให้บริสุทธิ์โดย column chromatography (silica gel 50 g ใน petroleum ether) elute ด้วย petroleum ether : ether (1:1) 1.5 l ได้สารตั้งต้น **6a** 12 mg (12%) และ diacetate **6b** 35 mg (32%) ตกผลึกด้วย ether ได้ **6b** 19 mg (17%):mp 108-110° C; TLC R_f 0.68; IR. (Nujol) 1734,1700 (ester C=0) cm^{-1}

2. ปฏิกิริยาของ dihydroxy **7** กับ acetic anhydride

ผสมสาร **7** (40 mg, 0.10 mmole) และ acetic anhydride 3 cm^3 ทำให้ร้อนที่อุณหภูมิ 100°C เป็นเวลา 2.5 ชั่วโมง ระเหยให้แห้งได้ของเหลว 0.036 g (100%) ซึ่งจะกลายเป็นของแข็งที่อุณหภูมิห้อง TLC chromatogram IR และ ^{1}HNMR spectrum ของสารนี้เหมือนกับ 3-(1-adamantylthio)-4-phenylpyridine[6]

3. ปฏิกิริยาของ **8a** กับ acetic anhydride

นำสาร **8a** (100 mg, 0.23 mmole) reflux กับ acetic anhydride 3 cm^3 เป็นเวลา 6 ชั่วโมง หลังจากระเหยให้แห้งแล้วได้สาร 0.084 g (quantitatively) ข้อมูลจาก IR และ ^{1}HNMR พิสูจน์ได้ว่าสารนี้คือ 2-(1-adamantylthio)-4-phenylpyridine[6]

ผลการวิจัย

1. ปฏิกิริยา hydrolysis

bis-acetate **5a** และ hydroxy acetate **8a** ทำปฏิกิริยากับสารละลาย $NaOH/CH_3OH$ หรือ $NaHCO_3/CH_3OH$ ได้ dihydroxy **5b** และ **8b** ตามลำดับ พบว่า dihydroxy **8b** เปลี่ยนเป็นสาร 2,3-disubstituted furan **9** เมื่ออยู่ในสารละลาย $CHCl_3$ ที่มี CF_3CO_2H เจือปนอยู่

2. ปฏิกิริยา Acetylation

hydroxy acetate **6a** เปลี่ยนเป็น bis-acetate **6b** เมื่อ reflux ใน acetic anhydride แต่สาร dihydroxy **7** และ hydroxy acetate **8a** เมื่อทำให้ร้อนใน acetic anhydride จะเปลี่ยนเป็นสาร pyridyl sulfides **10a** และ **10b** ตามลำดับ

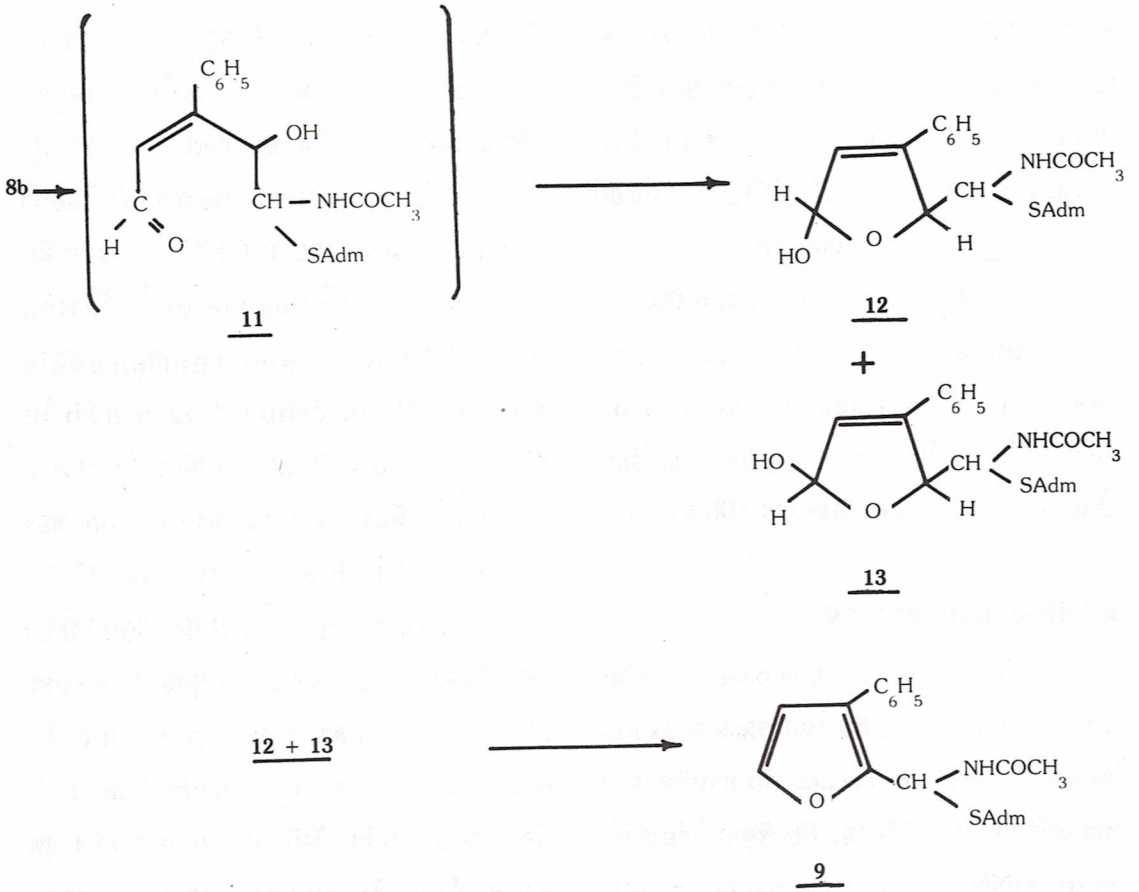
สรุปและอภิปรายผล

ปฏิกิริยา hydrolysis ของ bis-acetate **5a** และ hydroxy acetate **8a** ในสารละลายเบสอ่อนได้อนุพันธ์ dialcohol **5b** และ **8b** ตามที่คาดไว้ โครงสร้างของสาร **5b** และ **8b** พิสูจน์โดยใช้ข้อมูล IR ^{1}HNMR MS และ elemental analysis พบว่า ^{1}HNMR ของ **8b** นั้น complicate มาก ไม่สามารถ identified แต่ IR spectrum บ่งชี้ว่าสาร **8b** เป็น dialcohol และมี peak ของหมู่ OH แสดงที่ 3283 และ 3180 cm^{-1} ส่วนหมู่ C=O ของ amide แสดงที่ 1645 cm^{-1} UV spectrum ของ **8b** แสดงให้เห็นว่า C=C ในวง pyridine ไม่ conjugate กับหมู่ amide และมีค่า λ max 246 nm mass spectrum ของ **8b** ไม่แสดง molecular ion (M^+) แต่แสดง base peak ที่ m/e 135 ส่วน elemental analysis นั้นได้ค่าถูกต้อง

เมื่อนำ **8b** มาละลายใน $CDCl_3$ ซึ่งมี CF_3CO_2H เจือปนอยู่ หลังจากนั้น 0.5 ชั่วโมง พบว่า **8b** เปลี่ยนเป็นสารประกอบใหม่ ซึ่งพิสูจน์ได้ว่าเป็นสาร 2,3-disubstituted furan **(9)** ปฏิกิริยาการเกิด **9** นี้ได้ทำการทดลองยืนยันโดยนำ diol **8b** มาละลายใน $CHCl_3$ แล้วเติม CF_3CO_2H เพียงเล็กน้อย (trace) ตั้งไว้ค้างคืน พบว่า ^{1}HNMR spectrum ของผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ furan **(9)** และยังพบว่าสารละลาย **8b** ใน $CDCl_3$ ที่มี Na_2CO_3 อยู่ จะเปลี่ยนเป็น **9** ภายในระยะเวลาเพียง 0.5 ชั่วโมง IR spectrum ของ **9** แสดงหมู่ NH ที่ 3242 cm^{-1} และ C=O amide ที่ 1653 cm^{-1} ^{1}HNMR (360 MHz) ของ **9** แสดง sharp doublet 2 ชุดของ H-4 และ H-5 ที่ 7.39 และ 6.48 ppm ตามลำดับ coupling constant ($J_{4,5}$) ของ H-4 และ H-5 มีค่าเท่ากับ 1.9 Hz ยังมี AB quartet อีก 1 ชุด ซึ่งมีศูนย์กลางที่ 6.60 และ 6.30 ppm และค่า coupling constant 9.4 Hz หลังจากที่เติม D_2O

ลงในสารละลายของ **9** ใน $CDCl_3$ พบว่า peak ที่ 6.30 ppm หายไป ดังนั้น หมู่ NH resonance ที่ 6.30 ppm และ methine proton (CH) อยู่ที่ 6.60 ppm.

การเกิดอนุพันธ์ furan **9** จาก diol **8b** พบในสาร analog ซึ่งมีหมู่ $t-C_4H_9$ อยู่ที่ตำแหน่งที่ 4[7] กลไกการเกิด furan เสนอแนะได้ดังนี้ โดยเริ่มจากหมู่ carbinolamine ของสาร **8b** เปิดวงออกเป็น aldehyde **11 (in situ)** หลังจากนั้น-**11** เกิดปฏิกิริยาปิดวงได้ furan hemiacetals **12** และ **13** ต่อไปเกิด aromatization และกำจัดน้ำออกได้ furan **9** ยังพบว่า hemiacetals **12** และ **13** equilibrate รวดเร็วมากในสารละลาย perdeuteriopyridine หรือ perdeuteriodimethyl-sulfoxide ให้สาร **12** เพียงอย่างเดียว[1] อย่างไรก็ตาม furan hemiacetal นี้เปลี่ยนเป็นอนุพันธ์ furan ได้เร็วมากในตัวทำละลายทุกชนิด หรือสารละลายที่มี CF_3CO_2H เจือปนอยู่ หรือใน acetic anhydride



สาร hydroxy acetate **6a** เกิดปฏิกิริยากับ acetic anhydride ได้ bis-acetate **6b** เพียง 32% และมีสารตั้งต้น **6a** เหลือ 12% นอกจากนั้นยังมี decomposition products ที่ไม่สามารถ identified ได้ IR spectrum ของ **6b** แสดงหมู่ ester C=O ที่ 1734 และ 1700 cm^{-1} mass spectrum แสดง molecular ion m/e 483 สำหรับสาร dihydroxy **7** และ hydroxy acetate **8a** เมื่อทำปฏิกิริยากับ acetic anhydride ไม่เกิด ester แต่เกิดปฏิกิริยาการกำจัด HOAc และ 1-AdmSH ได้สาร aromatic sulfides (quantitatively) **10a** และ **10b** ตามลำดับโครงสร้างของสารทั้งสองนี้พิสูจน์โดย ^{1}HNMR พบว่า pattern ของ aromatic ring protons เหมือนกับสาร 3- และ 2- (1-adamantylthio)-4-phenylpyridines ทุกประการ และ mass spectrum แสดง m/e 321 เป็น molecular ion ที่ถูกต้อง

ได้พยายามที่จะเปลี่ยน bis-acetate **5a** ไปเป็นสาร aromatic sulfide โดยนำ **5a** มา reflux กับ acetic anhydride เป็นเวลา 3-4 ชั่วโมง แต่ไม่ประสบผลสำเร็จ อาจเนื่องจาก enamide **5a** นี้ค่อนข้างเสถียรต่อความร้อน แต่เมื่อนำ **5a** มาทำปฏิกิริยา pyrolysis (200°C) พบว่า **5a** เปลี่ยนเป็นสาร aromatic การเปลี่ยนแปลงนี้พบในสาร bis-acetate ซึ่งเป็น analog ของ **5a** ที่มีหมู่ CH_3 อยู่ที่ C-5 ของวง pyridine[2]

เอกสารอ้างอิง

1. Bauer, L. and Prachayasittikul, S. Deoxydative substitution of pyridine 1-oxides by thiols. **Heterocycles.** 24(1), 161-179; 1986.
2. Mikrut, B.A., Hershenson, F.M., King. K.F., and Bauer, L. The effect of triethylamine on the deoxydative substitution of pyridine N-oxides by mercaptans **J.Org.Chem.** 36, 3749-3754; 1971.
3. Prachayasittikul, S., Kokosa, J.M., Bauer, L., and Fesik, S.W. Tetrahydropyridines from 3-picoline 1-oxide and tert-butyl and 1-adamantyl mercaptans in acetic anhydride. Structural elucidation by long-range 2D J(C-H) Resolved NMR spectroscopy., **J.Org.Chem.** 50, 997-1001; 1985.
4. Kokosa, J.M., Chu, I. and Bauer, L. Tetrahydropyridines and furan from the reaction of 4-t-butylpyridine 1-oxide with t-butyl and 1-adamantyl mercaptans. **J.Heterocycl.Chem.** 13, 861-867; 1976.
5. Mikrut, B.A., Khullar, K.K., Chan, P.Y.P., Kokosa, J.M., Bauer, L., and Egan, R.S. (1-Adamantanethio) pyridines and tetrahydropyridines from the reaction of 1-adamantanethiol with pyridine 1-oxide in acetic anhydride. **J.Heterocycl.Chem.** 11, 713-717; 1974.
6. Prachayasittikul, S. and Bauer, L. Deoxydative substitution of 2-,3-, and 4-phenylpyridine 1-oxides by mercaptans. Presented at 189th American Chemical Society National Meeting, Miami Beach, Florida, ORGN Abstr. 266, April 28; 1985.
7. Kokosa, J.M. and Bauer, L. Tetrahydropyridinediols and related aldehydes from the reactions of pyridine N-oxides with mercaptans. **J.Heterocycl.Chem.** 13, 321-327; 1976.