

การปิดวงแหวนซ้ำของซูการ์อะเซทิลีน โดยผ่านสารประกอบเชิงซ้อน ของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิล

Recyclisation of Sugar Acetylene via Dicobalthexacarbonyl Complexes

สิริพิศ พิศชวนชม (Siripit Pitchuanchom)* ดร.ฉวี เย็นใจ (Dr. Chavi Yenjai)**

ดร.สมเดช กนกเมธากุล (Dr. Somdej Kanokmedhakul)**

บทคัดย่อ

การสังเคราะห์สารประกอบซูการ์อะเซทิลีนเริ่มจากการทำปฏิกิริยา silylation ของสารประกอบ 1 จะได้สารประกอบ 2 นำมาทำปฏิกิริยา C-glycosidation กับ ซูการ์ 3 เกิดเป็นสารประกอบอัลกอฮอล์ 4 จากนั้นทำการเปลี่ยนอัลกอฮอล์ 4 ไปเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิล 7 โดยผ่านปฏิกิริยา swern oxidation, reductive amination และ complexation ตามลำดับ งานวิจัยนี้ได้ทำปฏิกิริยาปิดวงแหวนซ้ำของซูการ์อะเซทิลีน โดยผ่านสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิล ซึ่งช่วยเสถียรคาร์โบแคทไอออนในตำแหน่ง แอลฟา-คาร์บอนของพันธะสาม จากการทดลองพบผลิตภัณฑ์ที่เกิดการ epimerized ที่ตำแหน่ง anomeric carbon เมื่อใช้ trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate เป็นกรดลิวอิส

ABSTRACT

The synthesis of compound 2 was started from silylation of compound 1. C-Glycosidation of compound 2 with D-glucal 3 gave alcohol derivative 4. Transformation of alcohol 4 to the required dicobalthexacarbonyl complexes 7 was carried out by swern oxidation, reductive amination and complexation. This research was concentrated on recyclisation of sugar acetylene via dicobalthexacarbonyl complexes, which has been used to help stabilize carbocationic charge generated at the α -carbon to the alkyne moiety. The epimerization at anomeric carbon was observed when trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate was used as Lewis acid.

คำสำคัญ : สารประกอบเชิงซ้อนไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิล การปิดวงแหวนซ้ำ ปฏิกิริยารีดักทีฟเอมีนชัน ปฏิกิริยาซี-ไกลโคไซด์ชัน

Key Words : Dicobalthexacarbonyl complexes, Recyclisation, Reductive amination, C-glycosidation.

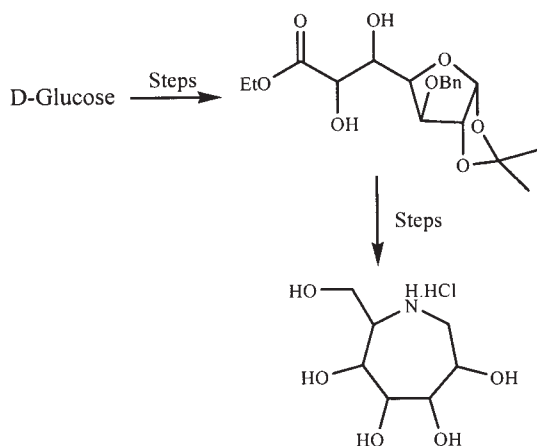
* มหบัณฑิต หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาอินทรีย์เคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

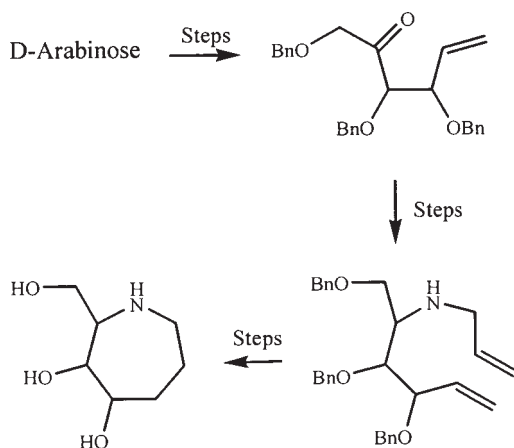
บทนำ

สารประกอบวงเอมีนขนาดกลางมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการยับยั้งเอนไซม์ glycosidase และ glycosyltransferases ดังนั้นจึงมีผู้สนใจศึกษาสังเคราะห์สารประกอบวงเอมีนขนาดกลางค่อนข้างหลากหลายโดยอาศัยปฏิกิริยาต่างๆ เช่น

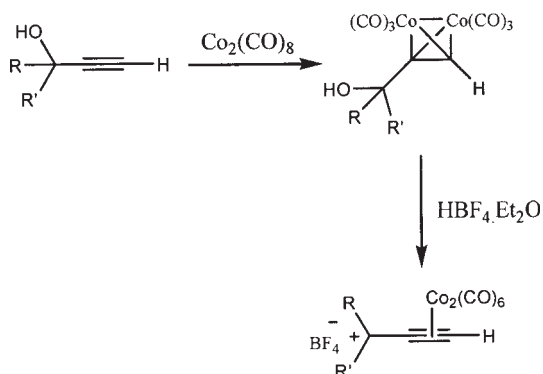
Dilip D. Dhavale และคณะ¹ สังเคราะห์สารประกอบในกลุ่ม azepane โดยใช้น้ำตาล D-glucose เป็นสารตั้งต้นโดยใช้ปฏิกิริยา asymmetric dihydroxylation, sulfate formation และปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนโดยใช้นิวคลีโอไฟล์



Hongqing Li และคณะ² ได้ทำการเตรียมสารประกอบ วงเอมีนขนาดเจ็ดเหลี่ยมด้วยวิธี ring-closing metathesis



งานวิจัยนี้สนใจสังเคราะห์สารประกอบเอมีนขนาดเจ็ดเหลี่ยม และแปดเหลี่ยมด้วยการปิดวงแหวนซ้ำของซูการ์อะเซทิลีน โดยผ่านสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิล เนื่องจากสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลสามารถช่วยให้เกิดคาร์โบแคโทไอออนที่เสถียรในตำแหน่งแอลฟา-คาร์บอนของพันธะสาม ซึ่งคาร์โบแคโทไอออนนี้สามารถนำไปทำปฏิกิริยาต่อกับนิวคลีโอไฟล์ชนิดต่างๆ เช่น คาร์บอน, ออกซิเจน, ไนโตรเจนและซัลเฟอร์ ซึ่งเรียกว่า “ปฏิกิริยานิวคลีโอไฟล์”³

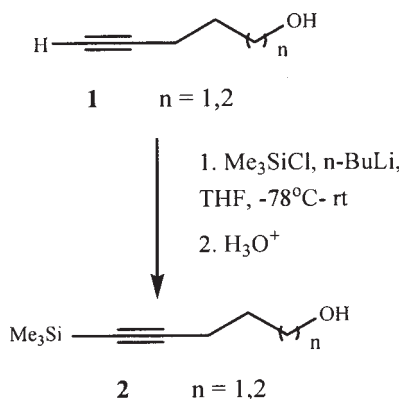


วิธีวิจัย

1. การเตรียมสารประกอบ 5-trimethylsilyl-4-pentyn-1-ol. (2)

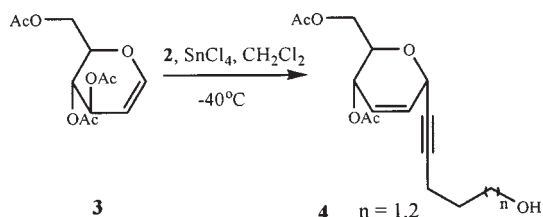
เติมสารละลาย 4-pentyn-1-ol (1 eq) ลงในสารละลาย n-BuLi (2.2 eq) ในตัวทำละลาย THF ที่อุณหภูมิ -78 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะแก๊สไนโตรเจน ยกสารละลายผสมขึ้นที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ชม. แล้วยกขึ้นที่อุณหภูมิห้องอีก 1 ชม. จากนั้นทำสารละลายผสมให้เย็นอีกครั้งที่อุณหภูมิ -78 องศาเซลเซียส เพื่อเติมสารละลาย chlorotrimethylsilane (4 eq) แล้วยกขึ้นที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียสและอุณหภูมิห้องอย่างละ 1 ชม. ทำการหยุดปฏิกิริยาด้วย 10% สารละลายกรดไฮโดรคลอริก แล้วทำการสกัดด้วยตัวทำละลายเอทิลอะซิเตตจำนวน 3 ครั้ง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค

คอลัมน์โครมาโทกราฟีจะได้สารประกอบหมายเลข 2 (92% และ 87% yield เมื่อ $n = 1$ และ 2 ตามลำดับ) ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสี



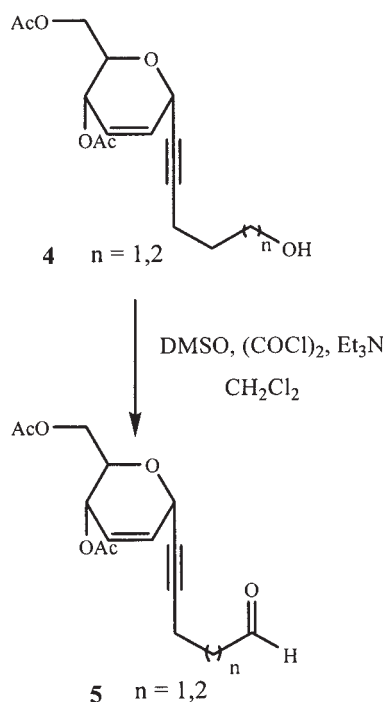
2. การเตรียมสารประกอบ (4S,5R)-1-(1'-pentyn-5'-ol)-3-deacetoxy-4,6-diacetoxy-D-glucal-2-ene. (4)

ละลายสาร glucal (1 eq) หมายเลข 3 และสารประกอบอัลกอฮอล์หมายเลข 2 (1.2 eq) ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน แล้วหยดสารละลาย tin tetrachloride (1.5 eq) ลงไปช้าๆ ที่อุณหภูมิ -40 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะแก๊สไนโตรเจนเป็นเวลา 30 นาที จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายผสมระหว่างโซเดียมไฮดรอกไซด์คาร์บอนเนต และโพแทสเซียมคาร์บอเนต ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 20 นาทีแล้วทำการสกัดด้วยตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน นำสารละลายที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีจะได้สารละลายอัลกอฮอล์หมายเลข 4 (98% และ 99% yield เมื่อ $n = 1$ และ 2 ตามลำดับ) ที่มีลักษณะเป็นของเหลวใสไม่มีสี



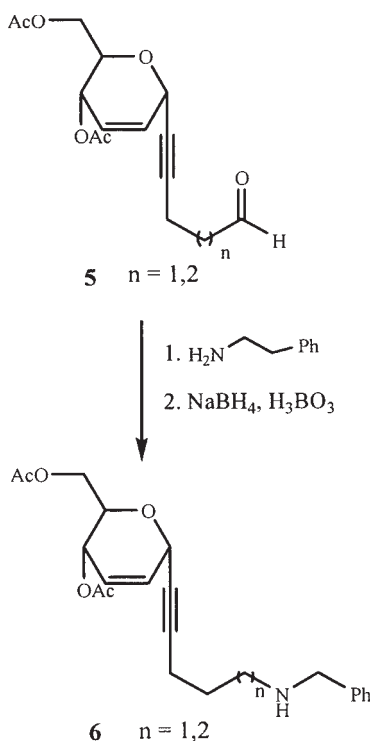
3. การเตรียมสารประกอบ (4S,5R)-1-(1'-pentyn-5'-al)-3-deacetoxy-4,6-diacetoxy-D-glucal-2-ene. (5)

เตรียมสารละลาย oxalyl chloride (1.2 eq) ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน ที่อุณหภูมิ -78 องศาเซลเซียสภายใต้สภาวะแก๊สไนโตรเจน แล้วเติมสารละลาย dimethyl sulfoxide (2.2 eq) ที่ทิ้งไว้ประมาณ 30 นาที จากนั้นเติมสารละลายอัลกอฮอล์หมายเลข 4 (1 eq) ลงไป ทิ้งไว้ประมาณ 30 นาที แล้วจึงเติมสารละลาย triethylamine (5 eq) ลงไป จากนั้นยกขึ้นที่อุณหภูมิห้อง รอจนกระทั่งปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์จึงทำการหยุดปฏิกิริยาด้วยน้ำเย็นแล้วสกัดด้วยไดคลอโรมีเทนและทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีจะได้สารละลายหมายเลข 5 (85% และ 70% yield เมื่อ $n = 1$ และ 2 ตามลำดับ) ที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน



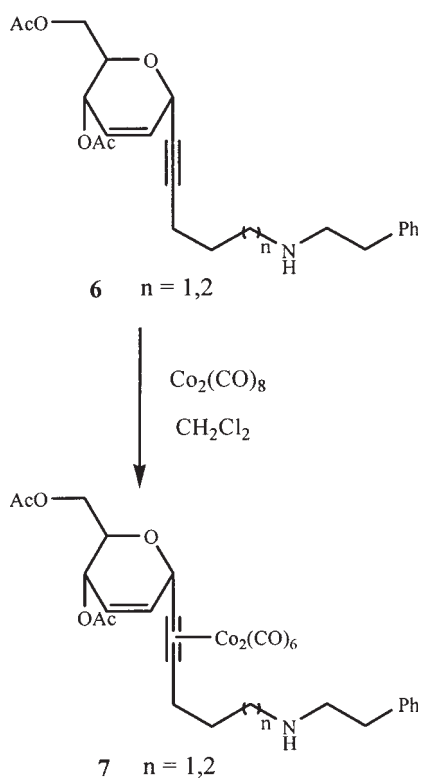
4. การเตรียมสารประกอบ (4S,5R)-1-(5'-(2''-phenylethylamine)-1'-pentyne)-3-deacetoxy-4,6-diacetoxy-D-glucal-2-ene. (6)

นำสารประกอบอัลดีไฮด์หมายเลข 5 (1 eq) มาบดกับสารละลาย 2-phenylethylamine (1 eq) ประมาณ 10-15 นาที แล้วเติมกรดบอริก (1 eq) และสารประกอบโซเดียมโบโรไฮไดรด์ (1 eq) ลงไป บดต่อประมาณ 15-20 นาที ทำการหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิมิตัวของโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต และสกัดด้วยตัวทำละลายเอทิลอะซิเตต นำสารละลายที่ได้จากการสกัดมาผ่านคอลัมน์โครมาโทกราฟีจะได้สารละลายบริสุทธิ์ของสารละลายเอมีนหมายเลข 6 (77% และ 50% yield เมื่อ $n = 1$ และ 2 ตามลำดับ) ที่มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลือง



5. การเตรียมสารประกอบ (4S,5R)-1-(5'-(N-2''-phenylethylamine)-1'-pentyne)-3-deacetoxy-4,6-diacetoxy-D-glucal-2-ene-dicobalthexacarbonyl complex. (7)

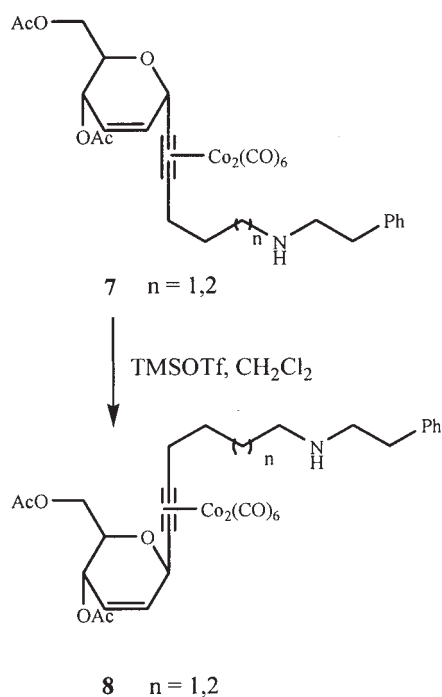
เตรียมสารละลายเอมีนหมายเลข 6 (1 eq) ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิห้อง ภายใต้สภาวะแก๊สอาร์กอนจากนั้นเติมสารละลายของ Dicobaltoctacarbonyl complexes (1.5 eq) ที่มีไดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำละลายลงไป ทั้งไว้ประมาณ 2 ชั่วโมง จากนั้นนำสารละลายผสมที่ได้มาระเหยตัวทำละลายออก แล้วจึงทำให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโทกราฟีจะได้สารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลหมายเลข 7 (71% และ 62% yield เมื่อ $n = 1$ และ 2 ตามลำดับ) ที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีแดงเข้ม



6. การเตรียมสารประกอบ (4S,5R)-1-(5'-(N-2''-phenylethylamine)-1'-pentyne)-3-deacetoxy-4,6-diacetoxy-D-glucal-2-ene-dicobalthexacarbonyl complex. (8)

นำสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลหมายเลข 7 (1 eq) มาละลายด้วยไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิ -78 องศาเซลเซียสภายใต้

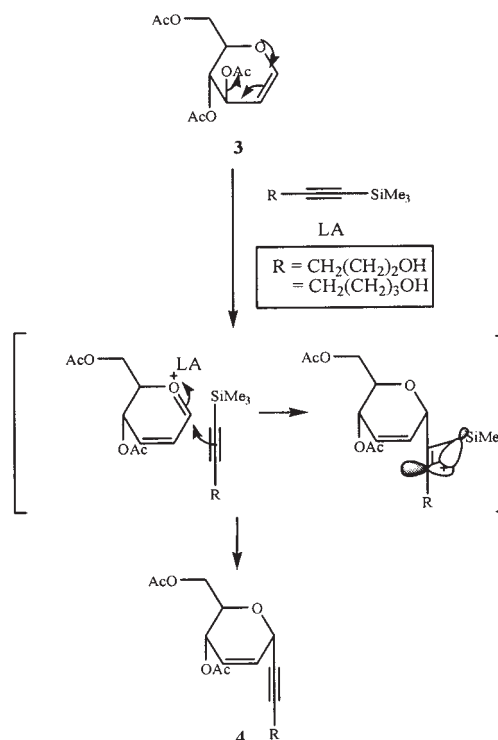
สภาวะแก๊สอาร์กอน จากนั้นหยดกรด trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate (1.5 eq) ลงไปช้าๆ รอจนกระทั่งปฏิกิริยาสมบูรณ์ แล้วจึงหยุดปฏิกิริยาด้วยสารละลายอิ่มตัวของโซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียสและทำการสกัดด้วยไดคลอโรมีเทนจำนวน 3 ครั้ง จากนั้นนำสารละลายที่ได้จากการสกัดมาทำการแยกด้วยเทคนิค PLC จะได้สารประกอบหมายเลข 8 (22% และ 25% yield เมื่อ $n = 1$ และ 2 ตามลำดับ) ที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีแดงเข้ม



ผลการวิจัยและอภิปรายผล

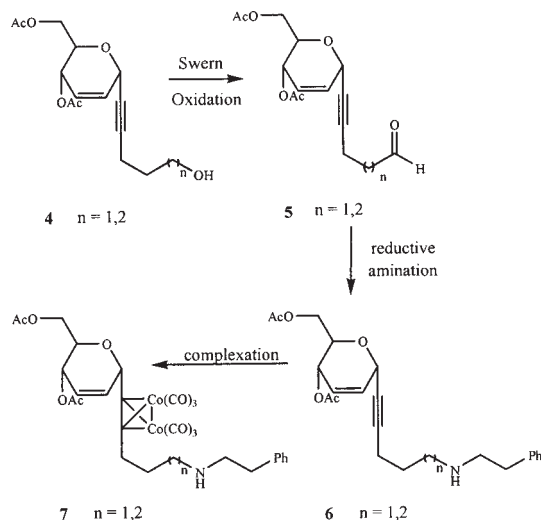
การสังเคราะห์เริ่มจากสารประกอบอัลกอฮอล์ หมายเลข 1 นำมาทำปฏิกิริยา silylation โดยใช้ $n\text{-BuLi}$ เป็นเบส ซึ่งปฏิกิริยาเกิดผ่านไดแอนไอออน จากนั้น chlorotrimethylsilane จึงเข้ามาทำปฏิกิริยาทั้งที่คาร์บอนไอออนและอัลคอกไซด์ เมื่อหยุดปฏิกิริยาด้วยกรด silyl ether จะถูกเปลี่ยนเป็นอัลกอฮอล์ เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา C-glycosidation กับซูการ์หมายเลข 3 ภายใต้สภาวะกรด โดยกลไกของ

ปฏิกิริยาจะเกิดการขจัดหมู่ acetoxy ในตำแหน่งที่ 3 ออกได้เป็น oxonium ที่เป็นสารมัธยันต์ จากนั้นโฟอิเล็กตรอนของ silyl acetylene จะเข้าทำปฏิกิริยาได้สารมัธยันต์ที่มีคาร์โบแคทไอออนในตำแหน่งเบต้าของหมู่ silyl แล้วจึงเปลี่ยนไปเป็นสารผลิตภัณฑ์หมายเลข 4

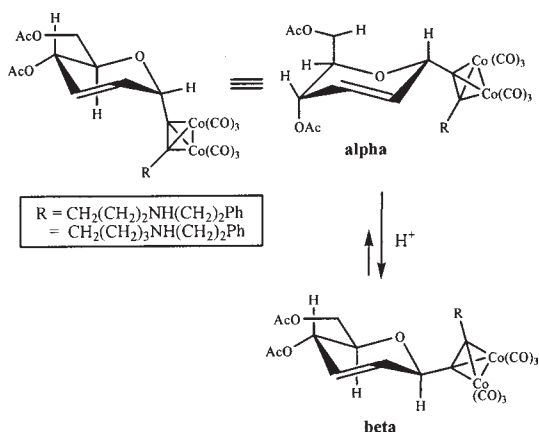


จากนั้นทำปฏิกิริยาเพื่อเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันจากอัลกอฮอล์ไปเป็นอัลดีไฮด์โดยการทำปฏิกิริยา swern oxidation โดยเริ่มจาก dimethyl sulfoxide ทำปฏิกิริยากับ oxalyl chloride และใช้ไตรเอทิลเอมีนเป็นเบสได้สารประกอบอัลดีไฮด์หมายเลข 5 ซึ่งทำการเปลี่ยนให้เป็นสารประกอบเอมีนด้วยการทำปฏิกิริยา reductive amination ชนิดที่ไม่ใช้ตัวทำละลายสำหรับเอมีนนั่นใช้ primary amine คือ 2-phenylethylamine ทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์หมายเลข 5 เกิดเป็นสารประกอบเอมีนและตามด้วยการทำปฏิกิริยารีดักชันโดยใช้ NaBH_4 และ H_3BO_3 ทำให้ได้สารประกอบเอมีนหมายเลข 6 ซึ่งจะนำมาทำ

ปฏิกิริยาต่อกับ Dicobaltoctacarbonyl complexes โดยสารประกอบเชิงซ้อนของโคบอลต์จะเข้าทำปฏิกิริยาที่พันธะสามได้สารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลหมายเลข 7



เมื่อนำสารประกอบเชิงซ้อน 7 มาทำปฏิกิริยากับกรด พบว่าวงไพแรนสามารถแตกออกได้คาร์โบแคทไอออนที่เสถียร จากการคาดหวังกว่เมื่อวงไพแรนเปิดออกพันธะคู่ที่ตำแหน่ง 2,3 จะเปลี่ยนจาก cis เป็น trans เพื่อให้ออกซิเจนไม่สามารถกลับมาสร้างพันธะกับคาร์โบแคทไอออนได้ ซึ่งจะเป็นเหตุให้นิโตรเจนในสายโซ่จะเป็นตัวที่ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์มาปดวงให้ได้วงแหวนเอมีน แต่ก็พบว่าไม่เป็นไปตามที่คาดหมาย โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นการเปลี่ยน configuration ที่ตำแหน่ง anomeric carbon แทน ซึ่งอธิบายได้ดังนี้ ออกซิเจนที่หลุดออกไปนั้นสามารถกลับมาสร้างพันธะกับแคทไอออนได้อีกครั้ง แต่มีการเปลี่ยนแปลงสเตอริโอเคมีในตำแหน่งที่ 1 จาก α ไปเป็น β เนื่องจากในไอโซเมอร์ชนิด α นั้นมี 1,3-diaxial interaction ทำให้มีความเสถียรน้อย แต่เมื่อเปลี่ยนเป็น β -form แล้วมีความเสถียรมากกว่า



สรุปผลการวิจัย

จากการทดลองสามารถเตรียมสารประกอบซูการ์อะเซทิลีนได้ โดยใช้ปฏิกิริยา C-glycosidation จากนั้นทำการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันจากอัลกอฮอล์ให้เป็นเอมีนโดยใช้ปฏิกิริยา swern oxidation และ reductive amination เมื่อนำสารประกอบซูการ์อะเซทิลีนไปทำปฏิกิริยากับ $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ พบว่าได้สารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิล

จากการทดลองทำการปิดวงซ้ำของซูการ์อะเซทิลีน ภายใต้สภาวะกรด โดยผ่านสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลนั้น เมื่อใช้กรด trimethylsilyl trifluoromethane sulfonate จะเกิดการเปิดวงไพแรนได้คาร์โบแคทไอออนที่เสถียร แล้วออกซิเจนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 กลับมาปิดวงซ้ำ โดยมีการจัดเรียงหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 (anomeric carbon) ในลักษณะเบต้าเนื่องจากมีความเสถียรมากกว่า อย่างไรก็ตามยังไม่พบผลิตภัณฑ์ที่ไนโตรเจนทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้ามาสร้างพันธะกับคาร์โบแคทไอออนได้เป็นวงแหวนเอมีน

ข้อเสนอแนะ

ในการสังเคราะห์สารประกอบวงเอมีนขนาดกลางด้วยวิธีการปิดวงซ้ำของซูการ์อะเซทิลีนภายใต้สภาวะกรดโดยผ่านสารประกอบเชิงซ้อน

ของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลนั้นอาจปรับปรุงวิธีการได้ดังต่อไปนี้

1. เปลี่ยนสภาวะของปฏิกิริยา เช่น กรด, อุณหภูมิ หรืออาจเปลี่ยนชนิดของเอมีน
2. ทำปฏิกิริยาการเปิดวงของซูการ์อะเซทิลีนให้เป็นสายโซ่ตรงก่อนแล้วจึงทำการปิดวงซ้ำโดยผ่านสารประกอบเชิงซ้อนของไดโคบอลต์เฮกซะคาร์บอนิลเพื่อให้ได้สารประกอบวงเอมีนขนาดกลางที่ต้องการ
3. อาจสร้างสายโซ่ที่มีพันธะคู่ ซึ่งอาจทำให้รูปร่างของสายโซ่เหมาะในการปิดวงมากยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอบคุณโครงการพัฒนานักบัณฑิตศึกษา และการวิจัยทางเคมีที่ให้ทุนในการทำงานวิจัย

ขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่เอื้อเฟื้อสถานที่และอุปกรณ์ในการทำงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

- Dhavale, D.D.; Marked, D.S.; Karanjule, S.N.; Prakasha R.J. 2004. Asymmetric dihydroxylation of D-glucose derived α,β -unsaturated ester: Synthesis of azepane and nojirimycin analogues. *Journal of Organic Chemistry*. 69(14): 4760-4766.
- Li, H.; Bleriot, Y.; Chanterreau, C.; Mallet, J.M.; Sollogoub, M.; Zhang, Y.; et al. 2004. The first synthesis of substituted azepanes mimicking monosaccharides: a new class of potent glycosidase inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2(10): 1492-1499.
- Teobald, B.J. 2002. The nicholas reaction: The use of dicobalt hexacarbonyl-stabilised propargylic cations in synthesis. *Tetrahedron*. 58(21): 4133-4170.