

การศึกษาปฏิกิริยาการกำจัดของสารกลูโคซิลโบรไมด์ที่เหนี่ยวนำโดยดิมซิลแอนไอออน Exploratory Study of Dimsyl Anion-Induced Elimination Reaction of Glycosyl Bromides

กัมปนาท ฉายจรัส

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ. อุบลราชธานี 34190

Email: sckampch@ubu.ac.th

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างดิมซิลแอนไอออนและสารไกลโคซิลโบรไมด์ เพื่อให้เข้าใจกลไกการเกิดสารผลิตภัณฑ์ การทดลองพบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร 2-อะซีโทกซิกลูคาลซึ่งเกิดผ่านปฏิกิริยาการกำจัดกรดไฮโดรโบรมิกเพียงชนิดเดียวและไม่พบสารผลิตภัณฑ์ข้างเคียงซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการแทนที่ นอกจากนี้ในงานวิจัยได้ศึกษาปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา ได้แก่ หมู่ปกป้องสารไกลโคซิลโบรไมด์ การมีส่วนร่วมของหมู่ข้างเคียงบนโมเลกุลสารไกลโคซิลโบรไมด์ และชนิดคู่อิออนโลหะประจุบวกของดิมซิลแอนไอออน ผลการศึกษาพบว่า ปัจจัยเหล่านี้ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการเกิดปฏิกิริยา จากผลการศึกษา ทำให้สามารถสรุปได้ว่าในงานวิจัยนี้ดิมซิลแอนไอออนแสดงสมบัติความเป็นเบสมากกว่านิวคลีโอไฟล์และปัจจัยนี้จะเป็นปัจจัยหลักในการทำให้เกิดปฏิกิริยาการกำจัดไฮโดรเจนโบรไมด์ออกจากสารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์เพียงชนิดเดียวโดยไม่เกิดผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่โบรไมด์ด้วยดิมซิลแอนไอออนเลย โดยสารเคมีทุกชนิดที่สังเคราะห์ได้ยืนยันโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิคทางเอ็นเอ็มอาร์สเปกโทรสโกปี

คำสำคัญ : ดิมซิลแอนไอออน ปฏิกิริยาการกำจัด 2-อะซีโทกซิกลูคาล

Abstract

This research studied the reaction between dimsyl anion and glycosyl bromides to understand the mechanism of the products formed. It was found that the corresponding products were 2-acetoxy glucals which resulted from the elimination of hydrobromic acid with no trace of the substitution product. The research also explored possibly related factors including the protecting group of the glycosyl bromide, neighboring group participation on the sugar moiety of the glycosyl bromide, and metal counter-ion of dimsyl anion. Results showed that none of these factors changed the observed chemical outcomes. However, it was concluded that dimsyl anion showed more base than nucleophilic for these reactions. This could possibly be the main factor resulting in the exclusive elimination of hydrogen bromide from starting glycosyl bromides without the substitution of bromide by dimsyl anion. All synthesized chemicals were elucidated by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic techniques.

Keywords : Dimsyl anion; Elimination; 2-Acetoxy glucal

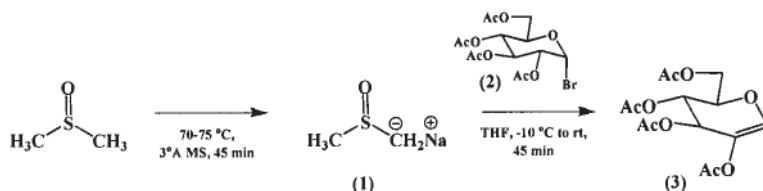
บทนำ

ดิมซิลแอนไอออน (dimsyl anion) หรือเรียกอีกชื่อว่า เมธิลซัลฟิไนลคาร์เบนไอออน (methyl sulfinyl carbanion) มีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1965 โดย E. J. Corey และคณะ [1] ซึ่งเตรียมได้จากการให้ความร้อนแก่สาร

ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (dimethyl sulfoxide หรือ DMSO) ภายใต้สภาวะที่มีเบสโซเดียมไฮไดรด์หรือโซเดียมเอไมด์ ซึ่งดิมซิลแอนไอออนนี้อาจจัดเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่มีตำแหน่งว่องไวต่อปฏิกิริยาเคมีถึง 3 ตำแหน่ง (reactive tridentate

nucleophile) ได้คือที่ตำแหน่งของออกซิเจน ซัลเฟอร์และคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ (O-, S- and C-nucleophiles) ตามลำดับ [2] ดังนั้นเมื่อเกิดปฏิกิริยาเคมีแล้วจะสามารถให้สารผลิตภัณฑ์ที่หลากหลาย (O-, S- and C-products) แต่จากการศึกษาปฏิกิริยาเคมีเบื้องต้นของดิเมซิลโซเดียมกับสารอนุพันธ์อีโตนและอัลดีไฮด์พบว่า จะให้สารผลิตภัณฑ์ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการเติมเข้าไปยังหมู่คาร์บอนิล (carbonyl addition) ของคาร์บอนนิวคลีโอไฟล์ (C-nucleophile) เท่านั้น [3] นอกจากนี้ผลการศึกษาด้านการคำนวณเชิงทฤษฎี (theoretical calculation) [4] เสนอว่าประจุลบบนแอนไอออนิกคาร์บอน (anionic carbon) ของดิเมซิลนั้นมีแนวโน้มที่จะไม่เคลื่อนที่ (localization) ไปยังอะตอมของออกซิเจนเหมือนในกรณีที่เกิดในเอนอลเลตแอนไอออน (enolate anion) ซึ่งมีหลักฐานยืนยันการเกิดเรโซแนนซ์อย่างชัดเจน [5] ด้วยสมบัติความเป็นนิวคลีโอไฟล์ของดิเมซิลแอนไอออนจึงมีการนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ทางเคมีสังเคราะห์ต่างๆ อาทิเช่น การใช้เป็นเบสสำหรับปฏิกิริยาเคมีต่างๆ [6] การใช้เป็นนิวคลีโอไฟล์ในการเตรียมสารประกอบ sulfoxide ต่างๆ [7] การใช้เป็น methylating agent [8] การใช้เป็น oxidizing agent [9] และการใช้เป็น reducing agent [10] เป็นต้น

แม้ว่าจะมีการประยุกต์ใช้ดิเมซิลแอนไอออนในทางเคมีอินทรีย์สังเคราะห์อย่างแพร่หลาย แต่การนำรีเอเจนต์ชนิดนี้มาใช้ประโยชน์ในทางเคมีสังเคราะห์ของสารคาร์โบไฮเดรตนั้นกลับมีเฉพาะรายงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการทำปฏิกิริยาเมทิลเลชัน (methylation) ของน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวด้วยสารเมทิลไอโอไดด์ (CH_3I) [11] โดยใช้รีเอเจนต์ดิเมซิลแอนไอออนที่เกิดขึ้นในปฏิกิริยา (in situ generated dimsyl anion) ทำหน้าที่เป็นเพียงเบสสำหรับดึงโปรตอนของหมู่ไฮดรอกซิลเท่านั้น เมื่อเร็วๆ นี้ [12] กลุ่มวิจัยของเราได้ศึกษาปฏิกิริยาเคมีของโซเดียมดิเมซิลเลท 1 กับ สารกลูโคซิลโบรไมด์ 2 พบว่า สามารถแยกได้เฉพาะสารผลิตภัณฑ์ 2-อะซีทอกซีกลูคัล (2-acetoxy glucal) 3 เป็นผลิตภัณฑ์เพียงชนิดเดียวซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการกำจัดกรดไฮโดรโบรมิกโดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์อื่นใดที่เกิดจากปฏิกิริยาการแทนที่เลย (รูปที่ 1) จากผลการศึกษาทำให้เราสนใจศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจกลไกการเกิดปฏิกิริยาการกำจัดระหว่างดิเมซิลแอนไอออนและสารกลูโคซิลโบรไมด์ ซึ่งจะนำไปสู่การใช้ประโยชน์ในทางเคมีสังเคราะห์ของสารอนุพันธ์ 2-อะซีทอกซีกลูคัลซึ่งเป็นสารตั้งต้นสำคัญสำหรับการสังเคราะห์สารอนุพันธ์น้ำตาลและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติชนิดต่างๆ ได้



รูปที่ 1 การสังเคราะห์สาร 2-อะซีทอกซีกลูคัลจากปฏิกิริยาระหว่างโซเดียมดิเมซิลเลทและสารกลูโคซิลโบรไมด์ [12]

วัสดุอุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย

1. วัสดุอุปกรณ์

การบันทึก ^1H NMR spectra กระทำโดยใช้เครื่อง Bruker DQX300 (300 MHz) spectrometer ซึ่งรายงานค่า chemical shifts (δ) ในหน่วยเป็น part per million (ppm) และใช้ chloroform- d (CDCl_3) เป็นสารอ้างอิง ในการติดตามความก้าวหน้าของปฏิกิริยาจะใช้ Thin layer chromatography (Merck Kieselgel 0.22-0.25 mm thickness glass-backed sheets, pre-coated with 60F254 silica) ซึ่งจะตรวจสอบภายใต้แสง UV (254 nm) หรือย้อมสีโดยใช้สารละลาย 5% w/v ammonium molybdate ใน $2\text{M H}_2\text{SO}_4$

แล้วให้ความร้อน เครื่องแก้วสำหรับทำปฏิกิริยาเคมีจะทำการอบในตู้อบความร้อนสูงจนแห้งสนิทก่อนใช้ทุกครั้ง การเติมรีเอเจนต์ลงในของผสมปฏิกิริยากระทำได้โดยใช้เข็มฉีดยา (glass syringe) และทำปฏิกิริยาเคมีภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนซึ่งบรรจุในถุงโป่ง

2. สารเคมี

สารไดเมทิลซัลฟอกไซด์ชนิดปราศจากน้ำ (anhydrous DMSO) ใช้ของบริษัท Acros Organics และ/หรือทำการ dry เพื่อกำจัดน้ำก่อนใช้โดยวิธีการฟลักซ์กับแคลเซียมไฮไดรด์ (CaH_2) แล้วกลั่นแบบลดความดัน ส่วนตัวทำละลายอินทรีย์เอเทรอะไฮโดรฟิวแรน (THF) จะถูกกำจัด

น้ำก่อนใช้ตามกระบวนการมาตรฐานโดยรีฟลักซ์กับโลหะโซเดียม (Na) เมื่อมีเบนโซฟีโนน (benzophenone) อยู่ในของผสมปฏิกิริยาแล้วทำการกลั่นแบบธรรมดา ในขณะที่ตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน (CH_2Cl_2) จะถูกกำจัดน้ำก่อนใช้โดยการรีฟลักซ์กับแคลเซียมไฮไดรด์แล้วกลั่นแบบธรรมดา ตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ เช่น เอธิลอะซิเตทและเฮกเซน เป็นชนิด commercial grade ของบริษัทอิดลมาร์ (ประเทศไทย) ซึ่งทำการกลั่นแบบธรรมดาก่อนใช้ สำหรับสารเคมีอื่นๆ เป็นผลิตภัณฑ์จากบริษัท Aldrich และใช้ใน การทดลองโดยปราศจากการทำบริสุทธิ์ก่อนใช้

3. วิธีการทดลองทั่วไป

3.1 การสังเคราะห์ Sodium dimethylsulfinyl carbanion หรือ Sodium dimsylate (1)

เติมไดเมทิลซัลไฟออกไซด์ชนิดปราศจากน้ำ (anhydrous DMSO) ปริมาตร 2 mL ลงในขวดก้นกลมที่มีเบสโซเดียมไฮไดรด์ (0.12 g, 3.00 mmol ของโซเดียมไฮไดรด์ 60% ที่แพร่กระจายใน mineral oil) และผงโมเลกุลาร์ซีฟ (3Å molecular sieve powder) ปริมาณ 100 mg จากนั้นให้ความร้อนแก่สารผสมที่อุณหภูมิ 70-75 °C และกวนสารผสมภายใต้บรรยากาศก๊าซไนโตรเจนเป็นเวลา 30 นาที ในช่วงแรกของปฏิกิริยาจะสังเกตเห็นฟองก๊าซเกิดขึ้นและสารผสมจะค่อยๆ เปลี่ยนสีจากสีขาวเป็นสีเขียวปนเทาของสารละลายดิมซิลโซเดียม

3.2 การสังเคราะห์ Lithium methyl sulfinyl carbanion หรือ Lithium dimsylate

เติมสาร anhydrous dimethyl sulfoxide (DMSO) จำนวน 2.00 mL ลงในขวดก้นกลมที่มีสาร butyl lithium (1 mL, 1.6 M solution) กวนสารผสมที่อุณหภูมิ -10 °C ภายใต้บรรยากาศก๊าซไนโตรเจนเป็นเวลา 15 นาที สารผสมจะค่อยๆ เปลี่ยนจากสารละลายใสไม่มีสีเป็นของแข็งสีขาวของ lithium dimsylate

3.3 การสังเคราะห์สารตั้งต้นน้ำตาลที่มีหมู่อะซิเตตหรือหมู่เบนโซอิลเป็นหมู่ปกป้อง

เติม acetic anhydride (Ac_2O) หรือ benzoyl chloride (แล้วแต่กรณี) ลงในสารละลายน้ำตาลในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน (dry CH_2Cl_2) แล้วกวนสารละลายผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC (hexane/ethyl acetate; 3:1) จากนั้นนำสารละลายผสมที่ได้มาสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน (CH_2Cl_2) ล้างชั้นสารอินทรีย์ด้วยสารละลายอิ่มตัว NaHCO_3 และสารละลายอิ่มตัว NaCl ตามลำดับ นำชั้นสารอินทรีย์ที่ได้ไปกำจัดน้ำด้วย anhyd. MgSO_4 กรองและระเหยตัวทำละลายออกแล้วแยก

บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี (hexane/ethyl acetate; 3:1) จะได้สารผลิตภัณฑ์ per-O-protected glycoside

3.3.1 การสังเคราะห์สาร 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-glucopyranoside

ซึ่งสารตั้งต้น D-glucose **4** (3.0 g, 16.6 mmol) เติม acetic anhydride จำนวน 12 mL และเกล็ดไอโอดีน (1.10 g, 4.4 mmol) ทำปฏิกิริยาดังอธิบายข้างต้นซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ของเหลวหนืดใสไม่มีสีของ 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-glucopyranoside (6.20 g, 95%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.96-2.23 (30H, 5xs, $10 \times \text{COCH}_3$), 4.07-4.17 (4H, m, $2 \times \text{H-5}$, $2 \times \text{H-6}$), 4.03-4.15 (2H, m, $2 \times \text{H-6'}$), 5.03-5.07 (1H, m, H-3'), 5.14 (1H, br s, H-3), 5.30 (2H, m $2 \times \text{H-2}$), 5.38 (1H, d, $J_{4,5}$ 3.0 Hz, H-4'), 5.46 (1H, s, H-4), 6.15 (1H, br s, H-1'), 6.34 (1H, br s, H-1)

3.3.2 การสังเคราะห์สาร 1,2,3,4,6-Penta-O-acetyl-D-mannopyranoside (14)

ซึ่งสารตั้งต้น D-mannose **13** (3.0 g, 16.6 mmol) เติม acetic anhydride จำนวน 12 mL ทำปฏิกิริยาดังอธิบายข้างต้นซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ของเหลวหนืดใสไม่มีสีของสารผสม 1,2,3,4,6-penta-O-acetyl-D-mannopyranoside (6.39 g, 98%); **major** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.99, 2.04, 2.08, 2.16, 2.17 (15H, 5xs, $5 \times \text{CH}_3$), 4.02-4.06 (1H, m, H-5), 4.08 (1H, dd, $J_{5,6}$ 2.5 Hz, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz, H-6'), 4.24 (1H, dd, $J_{5,6}$ 5.0 Hz, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz, H-6), 5.24-5.29 (2H, m, H-3, 4), 5.33 (1H, dd, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, H-2), 6.07 (1H, d, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, H-1); **minor** ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.98, 2.03, 2.07, 2.15, 2.20 (15H, 5xs, $5 \times \text{CH}_3$), 3.77-3.81 (1H, m, H-5), 4.13 (1H, dd, $J_{5,6}$ 2.0 Hz, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz, H-6'), 4.29 (1H, dd, $J_{5,6}$ 5.0 Hz, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz, H-6), 5.12 (1H, dd, $J_{2,3}$ 3.0 Hz, $J_{3,4}$ 9.0 Hz, H-3), 5.28-5.31 (1H, m, H-4), 5.45 (1H, dd, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, $J_{2,3}$ 3.0 Hz, H-2), 5.85 (1H, d, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-1)

3.3.3 การสังเคราะห์สาร 1,2,3,4,6-Penta-O-benzoyl-D-glucopyranoside (5)

ซึ่งสารตั้งต้น D-glucose **4** (1.0 g, 5.55 mmol) เติม Benzoyl chloride (5 mL, 33.48 mmol) และ pyridine (4 mL, 33.48 mmol) ทำปฏิกิริยาดังอธิบายข้างต้นซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ของแข็งสีขาวของ 1,2,3,4,6-penta-O-benzoyl-D-glucopyranoside (3.82 g, 99%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.50 (2H, m, H-6, H-6'), 4.63 (1H, m, H-4), 4.68 (1H, m, H-5), 5.67 (2H, m, H-2,

H-3), 6.87 (1H, d, J 3.9 Hz, H-1), 7.26-7.87 (20H, m, Ar-H)

3.4 การสังเคราะห์สารกลูโคซิลโบรไมด์โดยปฏิกิริยา Bromination

เตรียมขวดกันกลมสำหรับทำปฏิกิริยาที่มีสารละลายของ per-*O*-protected glycoside (1 equiv.) และไดคลอโรมีเทน (dry CH_2Cl_2) (10 mL) จากนั้นเติมสารละลายกรด HBr (33% ใน acetic acid) ที่อุณหภูมิ 0 °C แล้วกวนปฏิกิริยาต่อจนถึงอุณหภูมิห้องในที่มืด และเมื่อปฏิกิริยาดำเนินไป 1.5 ชั่วโมง หยุดปฏิกิริยาโดยค่อยๆ หยดน้ำเย็น (5 mL) อย่างต่อเนื่องประมาณ 3 นาที จากนั้นสกัดด้วยตัวทำละลาย CH_2Cl_2 แล้วล้างชั้นสารอินทรีย์ด้วยสารละลายอิ่มตัวของเกลือ NaCl (10 mL) และกำจัดน้ำด้วย anhyd. MgSO_4 จากนั้นกรองผ่านสำลีและระเหยตัวทำละลายโดยเครื่อง rotary evaporator จะได้สารผลิตภัณฑ์ 2,3,4,6-*O*-protected glycosyl bromide

3.4.1 การสังเคราะห์สาร 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (6)

ซึ่งสารตั้งต้น 1,2,3,4,6-penta-*O*-benzoyl-D-glucopyranoside **5** (6.0 g, 8.57 mmol) เติมสารละลาย HBr (10 ml ของสารละลาย 33% ใน acetic acid) ทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันดังอธิบายข้างต้นซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ของแข็งลักษณะคล้ายโพลีสีขาวครีมของ 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- α -D-glucopyranosyl bromide (2.71 g, 48%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.53 (2H, m, H-6, H-6'), 4.70 (1H, m, H-4), 4.72 (1H, m, H-5), 5.33 (1H, m, H-2), 5.86 (1H, t, J 9.6 Hz, H-3), 6.27 (1H, t, J 9.6 Hz, H-1), 7.25-8.08 (24H, m, Ar-H)

3.4.2 การสังเคราะห์สาร 2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl bromide (15)

ซึ่งสารตั้งต้น 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-D-mannopyranoside **14** (4.0 g, 10.2 mmol) เติมสารละลาย HBr (8 mL ของสารละลาย 33% ใน acetic acid) ทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันดังอธิบายข้างต้นซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ของเหลวใสไม่มีสีของ 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- α -D-mannopyranosyl bromide; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.02, 2.07, 2.10, 2.18 (12H, 4xs, $4\times\text{CH}_3$), 4.14 (1H, dd, $J_{5,6}$ 2.0 Hz, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz, H-6), 4.19-4.30 (1H, m, H-5), 4.33 (1H, dd, $J_{5,6'}$ 5.0 Hz, $J_{6,6'}$ 12.0 Hz, H-6'), 5.38 (1H, at, J 10.0 Hz, H-4), 5.46 (1H, dd, $J_{1,2}$ 1.5 Hz, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, H-2), 5.74 (1H, dd, $J_{2,3}$ 3.5 Hz, $J_{3,4}$ 10.0 Hz, H-3), 6.31 (1H, d, $J_{1,2}$ 1.5 Hz, H-1)

3.5 ปฏิกิริยาการกำจัดของสารกลูโคซิลโบรไมด์

เตรียมสารรีเอเจนต์ดีมิลโซเดียมตามวิธีที่อธิบายแล้วข้างต้นโดยใช้ NaH ปริมาณ 200 mg และ anhydrous DMSO ปริมาตร 3 mL จากนั้นค่อยๆ เติมสารละลายของสารกลูโคซิลโบรไมด์ในตัวทำละลาย dry THF (2 mL) ที่อุณหภูมิ -10 °C จากนั้นให้กวนปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศก๊าซไนโตรเจนและปล่อยให้อุณหภูมิของปฏิกิริยาค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึงอุณหภูมิห้องเมื่อทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 45 นาที ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC (hexane/ethyl acetate; 3:1) พบว่าสารตั้งต้น (R_f 0.6) ทำปฏิกิริยาจนหมดเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์เพียงชนิดเดียว จากนั้นหยุดปฏิกิริยาแล้วเติมสารละลายอิ่มตัว NH_4Cl (10 mL) แล้วกรองของผสมปฏิกิริยาผ่าน Celite[®] นำของเหลวมาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (2x10 mL) ทำการรวมชั้นสารอินทรีย์แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัว NaCl (2x10 mL) และกำจัดน้ำด้วย anhyd. MgSO_4 จากนั้นกรองและระเหยตัวทำละลายโดยเครื่อง rotary evaporator แล้วแยกบริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี (hexane/ethyl acetate; 3:1) จะได้สารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ของ 2-hydroxy glucal

3.5.1 การสังเคราะห์สาร 1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-arabino-hex-1-enitol (3)

ซึ่งสารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ **2** (1.0 g, 2.4 mmol) สำหรับทำปฏิกิริยาการกำจัดดังอธิบายข้างต้นและจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวสีเหลืองขาวของสาร 1,5-anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-D-arabino-hex-1-enitol (0.325 g, 41%); δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 2.04, 2.08 (12H, 2xbr s, $4\times\text{CH}_3$), 4.20 (1H, dd, $J_{6,5}$ 2.4 Hz, $J_{6,6'}$ 11.1 Hz, H-6'), 4.32-4.44 (2H, m, H-5, 6), 5.21 (1H, t, J 4.5 Hz, H-4), 5.54 (1H, d, $J_{3,4}$ 4.2 Hz, H-3), 6.61 (1H, s, H-1)

3.5.2 การสังเคราะห์สาร 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl-1,5-anhydro-D-arabino-hex-1-enitol (7)

ซึ่งสารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ **6** (1.0 g, 1.7 mmol) ทำปฏิกิริยาการกำจัดดังอธิบายข้างต้นและจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวสีเหลืองขาวของสาร 1,5-anhydro-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-D-arabino-hex-1-enitol (0.450 g, 51%); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ_{H} 4.68 (2H, m, H-6, H-6'), 4.89 (2H, m, H-3, H-4), 5.33 (1H, m, H-2), 5.83 (1H, d, J 9.6 Hz, H-5), 6.12 (1H, d, J 9.6 Hz, H-1), 7.24-8.12 (24H, m, Ar-H)

3.5.3 การสังเคราะห์สาร 1,5-Anhydro-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-arabino-hex-1-enitol (12)

ซึ่งสารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ **11** (1.0 g, 1.7 mmol) สำหรับทำปฏิกิริยาการจัดตั้งอริบายข้างต้นและจะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวสีน้ำตาลของสาร 1,5-anhydro-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-arabino-hex-1-enitol (0.478 g, 56%); δ_{H} (300 MHz, CDCl_3) 3.71 (1H, dd, $J_{6,5}$ 3.6, $J_{6,6}$ 10.8 Hz, H-6'), 3.81 (1H, dd, $J_{6,5}$ 6.0, $J_{6,6}$ 10.8 Hz, H-6), 3.71 (1H, dd, $J_{4,3}$ 4.8, $J_{4,5}$ 6.0 Hz, H-4), 4.10-4.16 (1H, m, H-5), 4.29 (1H, d, $J_{3,4}$ 4.5 Hz, H-3), 4.57 (2H, br s, CH_2Ph), 4.62, 4.64 (2H, ABq, J 11.4 Hz, CH_2Ph), 4.73 (2H, br s, CH_2Ph), 4.75, 4.78 (2H, ABq, J 11.7 Hz, CH_2Ph), 6.34 (1H, s, H-1), 7.18-7.37 (20H, m, Ar-H)

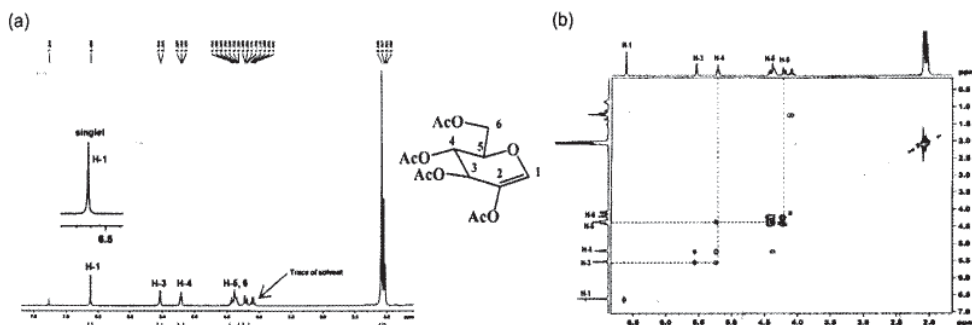
3.6 ปฏิกิริยาการกำจัดของสารกลูโคซิลโบรไมด์ด้วยรีเอเจนต์ Lithium dimsyate

เตรียมสารรีเอเจนต์ lithium dimsyate ตามวิธีที่อธิบายแล้วข้างต้น จากนั้นค่อยๆ เติมสารละลายของสาร tetra-O-acetylated glucosyl bromide **2** ในตัวทำละลาย dry THF (2 mL) ที่อุณหภูมิ -10 °C จากนั้นให้กวนปฏิกิริยาภายใต้บรรยากาศก๊าซไนโตรเจนและปล่อยให้อุณหภูมิของปฏิกิริยาค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึงอุณหภูมิห้องแล้วปล่อยให้ทำปฏิกิริยาต่อไปอีกจนเวลาครบ 3 ชั่วโมง โดยตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย TLC (hexane/ethyl acetate; 3:1) ทุกๆ 30 นาที พบว่ายังคงเหลือสารตั้งต้น (R_f 0.6) และเกิดสารผลิตภัณฑ์ จากนั้นหยุดปฏิกิริยาแล้วเติมสารละลายอิมิตัว NH_4Cl (10 mL) แล้วกรองของผสมปฏิกิริยาผ่าน Celite® นำของเหลวมาสกัดด้วย CH_2Cl_2 (2x10 mL) รวมชั้นสารอินทรีย์แล้วล้างด้วยสารละลายอิมิตัว NaCl (2x10 mL) และกำจัดน้ำด้วย anhyd. MgSO_4 จากนั้นกรองและระเหยตัวทำละลายโดยเครื่อง rotary evaporator แล้วตรวจสอบสารจากปฏิกิริยาด้วยเครื่องเอ็นเอ็มอาร์สเปกโทรมิเตอร์ พบว่าได้ของผสมอัตราส่วน 1:1 ของสารตั้งต้น tetra-O-acetylated glucosyl bromide และสารผลิตภัณฑ์ 1,5-anhydro-2,3,4,6-tetra-O-acetyl-D-arabino-hex-1-enitol ซึ่งมีข้อมูลเอ็นเอ็มอาร์สเปกตรัมตรงตามผลการทดลองข้างต้น

ผลการวิจัย

จากรายงานวิจัยก่อนหน้านี้ [12] กลุ่มวิจัยของเราได้เสนอผลการทดลองของปฏิกิริยาเคมีระหว่างไซโตเดียมดิมซิลเลทและสารกลูโคซิลโบรไมด์ **2** โดยพบว่า จะได้สารผลิตภัณฑ์เป็นสาร 2-อะซีทอกซีกลูคาลเท่านั้น ซึ่งสามารถยืนยันโครงสร้างทางเคมีได้ด้วยเทคนิค ^1H NMR สเปกโทรสโกปี (รูปที่ 2a) โดยที่โปรตอนของน้ำตาลตำแหน่งที่ 2 (H-2) หายไป สัญญาณ NMR ของโปรตอนตำแหน่งที่ 1 (H-1) ปรากฏเป็นสัญญาณเดี่ยว (singlet, 6.62 ppm) ในขณะที่โปรตอนในตำแหน่งที่ 3 (H-3) สามารถเกิดเรโซแนนซ์กับโปรตอนตำแหน่งที่ 4 จึงปรากฏสัญญาณที่มีลักษณะแยกออกเป็นสองแฉก (doublet, 5.54 ppm) ส่วนโปรตอนตำแหน่งอื่นๆ (H-4, H-5 และ H-6) จะยังคงมีลักษณะของสัญญาณ NMR เหมือนเดิม นอกจากนี้ข้อมูลทาง COSY NMR สเปกโทรสโกปี (รูปที่ 2b) ยังช่วยยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่แยกได้ ซึ่งหากพิจารณาการเกิดการคู่ควบเชิงสปิน (spin-coupling) ระหว่างนิวเคลียสของไฮโดรเจนภายในโมเลกุล จะพบสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างอะตอมไฮโดรเจนที่ตำแหน่งที่ 3, 4, 5 และ 6 เท่านั้น

จากผลทดลองที่กล่าวมาข้างต้นพบว่า สาร 2-acetoxy glucal เป็นสารผลิตภัณฑ์หลักที่อาจจะเกิดผ่านกลไกการเกิดปฏิกิริยาการจัดแบบ E2 [12] ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่าดิมซิลแอนไอออนมีสมบัติเป็นเบสที่แรงของ ($\text{pKa}33$) [13] ดังนั้น ในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาปัจจัยอื่นที่อาจจะมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาของดิมซิลแอนไอออนกับสารกลูโคซิลโบรไมด์โดยสนใจศึกษาปัจจัยต่างๆ ดังนี้ 1) ผลของหมู่ปกป้อง (protecting group effect) บนโมเลกุลน้ำตาลไกลโคซิลโบรไมด์ 2) ผลของหมู่ข้างเคียง (neighboring group participation effect) บนโมเลกุลน้ำตาลไกลโคซิลโบรไมด์ และ 3) ผลของคู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้าม (metal counterion effect) ของดิมซิลแอนไอออน



รูปที่ 2 แสดง (a) ^1H NMR และ (b) 2D NMR (COSY) สเปกตรัมของสาร 2-อะซีทอซึกัล

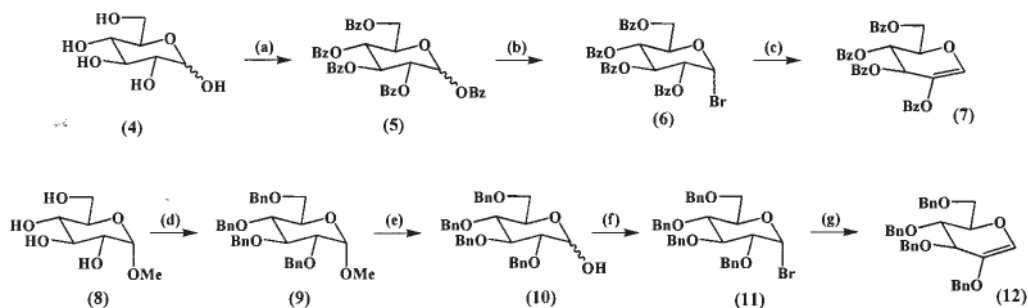
1. ผลของหมู่ปกป้อง (Protecting group effect)

บนโมเลกุลน้ำตาลไกลโคซิลโบรไมด์

หมู่ปกป้อง (protecting group) สำหรับหมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซี (hydroxy functionality) บนโมเลกุลน้ำตาลจะช่วยให้ยังไมให้หมู่ฟังก์ชันไฮดรอกซีมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาเคมีที่สนใจ ในขณะที่เดียวกันตัวของหมู่ปกป้องเองยังมีผลทางอิเล็กทรอนิกส์และความเกะกะ (electronic and steric influences) ต่อความว่องไวต่อปฏิกิริยาเคมีโดยรวมของโมเลกุลน้ำตาลด้วยเช่นกัน [14] งานวิจัยนี้จึงได้ทดลองศึกษาเพิ่มเติมสำหรับปฏิกิริยาของดิมิลโซเดียมกับกลูโคซิลโบรไมด์ที่มีหมู่ปกป้องเบนซิลและเบนโซอิล ซึ่งเป็นตัวแทนของหมู่ปกป้องที่มีแนวโน้มเพิ่มและลดความหนาแน่นของอิเล็กตรอนในวงน้ำตาล ตามลำดับ

เริ่มต้นการสังเคราะห์สารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ **6** ที่มีหมู่ปกป้องเป็นหมู่เบนโซอิล (benzoyl group, Bz) โดยการทำปฏิกิริยาเบนโซอิลเลชัน (benzoylation) ของน้ำตาลกลูโคส **4** ด้วยสารเบนโซอิลคลอไรด์และใช้สารพิตินเป็นเบส จากนั้นนำสารผลิตภัณฑ์ per-O-benzoylated glucoside **5** มาทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันภายใต้สภาวะของกรดไฮโดรโบรมิก จะได้สารผลิตภัณฑ์ per-O-benzoylated glucosyl bromide **6** (รูปที่ 3) ในขณะที่สารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ที่มีหมู่ปกป้องเป็นหมู่เบนซิล (benzyl group, Bn) สามารถสังเคราะห์ได้ตามลำดับขั้นดังแสดงในรูปที่ 3 โดยเริ่มต้นจากการนำสาร methyl glucoside **8** มาทำปฏิกิริยาเบนซิลเลชัน (benzylation) เพื่อปกป้องหมู่ไฮดรอกซีด้วยหมู่

เบนซิล จากนั้นทำการเปลี่ยนหมู่เมธอกซิล (methoxy group, OMe) ที่ตำแหน่งอะโนเมอริก (C-1) ให้เป็นหมู่ไฮดรอกซิลด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ซึ่งโดยทั่วไปแล้วสามารถกระทำภายใต้สภาวะเคมีที่เป็นสารละลายของกรดไฮโดรคลอริกหรือกรดซัลฟูริกเข้มข้นหรือเจือจาง [15] แต่จากการทดลอง เราพบว่าการทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของสาร methyl glucoside **9** ภายใต้สภาวะเคมีสารละลายของกรดซัลฟูริกเข้มข้นหรือเจือจางจะให้สารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในปริมาณต่ำมาก จึงได้ทดลองเปลี่ยนสภาวะเคมีสำหรับปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยใช้สารละลายกรดไฮโดรคลอริกเจือจางและเพิ่มระยะเวลาของการรีฟลักซ์ให้นานขึ้น ผลที่ได้หลังจากการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟีแล้วปรากฏว่าสามารถแยกได้สาร O-benzylated glucose **10** ในปริมาณ 57% จากนั้นทำการสังเคราะห์สาร glucosyl bromide **11** โดยการประยุกต์ใช้ปฏิกิริยา Vilsmeier [16] ด้วยรีเอเจนต์ oxalyl bromide และ dimethyl formamide ซึ่งจะให้สาร **11** ที่ต้องการในปริมาณสูง และเมื่อนำเอาสารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ **6** และ **11** มาทำปฏิกิริยากับโซเดียมดิมิลเลต จะพบว่าการเกิดปฏิกิริยาดำเนินไปได้ด้วยดีและสามารถแยกสารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ 2-ไฮดรอกซึกัล **7** และ **12** ที่มีหมู่เบนโซอิลและเบนซิลเป็นหมู่ปกป้องในปริมาณ 51% และ 56 % ตามลำดับ (รูปที่ 3)

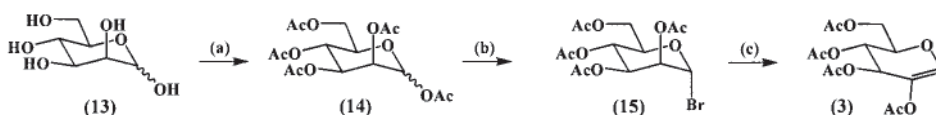


รูปที่ 3 รีเอเจนต์และสภาวะทางเคมี (a) BzCl, pyridine, rt, 24 h, quantitative. (b) 33% HBr in AcOH, CH_2Cl_2 , 0 °C to rt, 1 h, quantitative. (c) NaDmsyl (2 eqv.), THF, -10 °C to rt, 45 min, 51%. (d) NaH, BnBr, DMF, 0 °C to rt, 24 h, quantitative. (e) 2M HCl, AcOH, reflux, 24 h, 57%. (f) $(\text{CO})_2\text{Br}_2$, DMF, DCM, 0 °C to rt, 1 h, quantitative. (g) NaDmsyl (2 eqv.), THF, -10 °C to rt, 45 min, 56%

2. ผลการเข้ามีส่วนร่วมของหมู่ข้างเคียง (Neighboring group participation effect) บนโมเลกุลน้ำตาลไกลโคซิลโบรไมด์

การเกิดสารผลิตภัณฑ์ 2-ไฮดรอกซีกลูคัล 7 และ 12 จากการทำปฏิกิริยาของ sodium dimsylate จะเกิดผ่านกลไกการกำจัดแบบ E2 โดยมีปัจจัยเอื้อที่เกี่ยวกับทิศทางการจัดเรียงอะตอมของไฮโดรเจน อะตอมตำแหน่งที่ 2 (H-2) และหมู่ที่จะหลุดออก (ซึ่งคือโบรมีนอะตอม) บนคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 (C-1) ในโมเลกุลของสารตั้งต้นกลูโคซิลโบรไมด์ (รูปที่ 5a) ถ้าอะตอมทั้งสองทำมุมตรงกันข้าม 180° (anti-periplanar) จะส่งผลทำให้ปฏิกิริยาการกำจัดดำเนินไปได้ด้วยดี ในทางตรงกันข้าม ถ้าหากในโมเลกุลของสารตั้งต้นที่ไม่มีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับทิศทางการจัดเรียงอะตอมของ H-2 และหมู่หลุดออกที่ C-1 ก็นำ

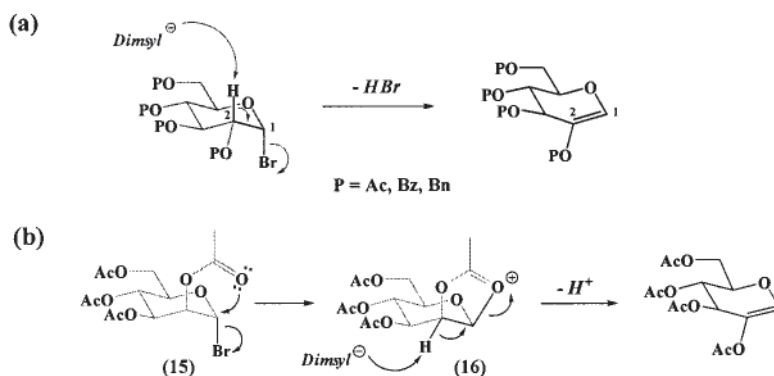
จะส่งผลให้เกิดผลิตภัณฑ์ชนิดอื่น หรือทำให้ปฏิกิริยาการกำจัดเกิดขึ้นได้ยากมากขึ้น ดังนั้นในงานวิจัยต่อมาจึงสนใจศึกษาการเกิดปฏิกิริยาของสาร tetra-O-acetylated mannosyl bromide 15 กับ sodium dimsylate ซึ่งสาร 15 มีการจัดทิศทางการจัดเรียงอะตอมของ H-2 และหมู่หลุดออกที่ C-1 อยู่ในลักษณะแบบซิส (cis-orientation) โดยสาร 15 สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาอะเซทิลเลชัน (acetylation) ของน้ำตาลแมนโนส 13 ด้วยสารอะซิติกแอนไฮไดรด์ภายใต้สภาวะที่มีไอโอดีนเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งจะให้สาร per-O-acetylated mannoside 14 เป็นผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง จากนั้นนำสาร 14 มาทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันด้วยกรดไฮโดรโบรมิก (33% HBr in acetic acid) และทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C ซึ่งจะได้สาร tetra O-acetylated mannosyl bromide 15 เป็นผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูง (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 รีเอเจนต์และสภาวะทางเคมี (a) Ac_2O , I_2 , rt, quantitative. (b) 33% HBr, AcOH, DCM, 0 °C to rt, 1 h, quantitative. (c) NaDmsyl (2 eqv.), THF, -10 °C to rt, 1.5 h, 53%

เมื่อนำสาร tetra *O*-acetylated mannosyl bromide **15** มาทำปฏิกิริยากับ sodium dimsylate พบว่า สารผลิตภัณฑ์ที่แยกได้ก็ยังคงเป็นสารอนุพันธ์ 2-acetoxy glucal **3** ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการกำจัดเช่นเดิม การเกิดปฏิกิริยาการกำจัดของสาร mannosyl bromide **15** ทั้งที่ภายในโมเลกุลมีการจัดทิศทางการจัดเรียงอะตอมของ H-2 และหมู่หลุดออกที่ C-1 ไม่อยู่ในลักษณะท่ามุมตรงกันข้าม 180° คาดว่าน่าจะเกิดจากผลการเข้ามีส่วนร่วมของหมู่ข้าง

เคียง (neighboring group participation) ของหมู่อะซิเตต (acetate group, -OAc) ที่มีส่วนเสริมให้เกิดปฏิกิริยาการกำจัดได้เช่นเดียวกัน โดยเกิดผ่านสารตัวกลางอะซิโทกโซเนียมไอออน (1,2-acetoxonium ion intermediate) **16** ซึ่งมีโครงสร้างที่เอื้อให้เกิดการเข้าถึงโปรตอน H-2 ทางด้านล่างแล้วหลุดหมู่อะซิโทกโซเนียมไอออนออกไปในทันทีตรงข้าม (รูป 5b) เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 2-acetoxy glucal



รูปที่ 5 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาการกำจัดที่อาจเป็นไปได้ของ (a) สาร per-*O*-protected glucosyl bromides โดยผ่านกลไกการกำจัดแบบ E2 และ (b) สาร per-*O*-protected mannosyl bromide **15** โดยผ่านสารตัวกลางอะซิโทกโซเนียมไอออน **16** ซึ่งเกิดจากผลการเข้ามีส่วนร่วมของหมู่ข้างเคียง

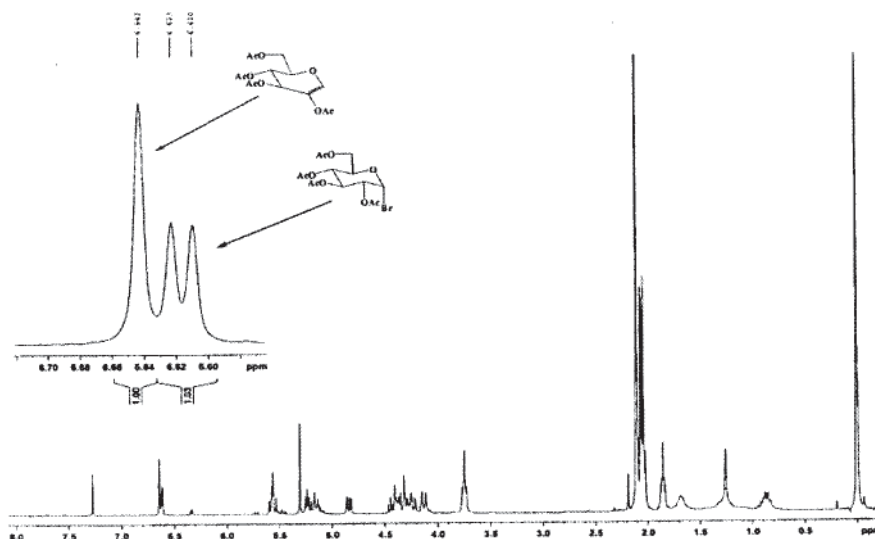
3. ผลของคู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้าม (Metal counterion effect) ของดิมซิลแอนไอออน

จากความเป็นเบสที่แรงของดิมซิลแอนไอออน (pKa33) นี้เองที่น่าจะเป็นปัจจัยหลักที่ส่งเสริมให้เกิดปฏิกิริยาการกำจัด นั่นคือดิมซิลแอนไอออนจะมีคุณสมบัติความเป็นนิวคลีโอไฟล์ได้ไม่ดี (poor nucleophile) จึงยากที่จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่หมู่ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งอะโนเมอริก (C-1) ของโมเลกุลน้ำตาล ดังนั้น หากเราสามารถลดปัจจัยส่งเสริมความเป็นเบสลงได้ ก็จะทำให้ดิมซิลแอนไอออนมีคุณสมบัติความเป็นนิวคลีโอไฟล์ดีขึ้นซึ่งอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาเคมีอื่นนอกเหนือจากปฏิกิริยาการกำจัด และเป็นที่ทราบกันดีว่า คู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้าม (metal counterion) ของแอนไอออนมีอิทธิพลต่อความสามารถในการเป็นเบสของแอนไอออนนั้นๆ ยิ่งคู่ไอออนบวกของโลหะสามารถเกิดการโคออร์ดิเนชัน (coordination) กับคู่แอนไอออนได้แรงเท่าไรก็ยิ่งทำให้ความเป็นเบสของแอนไอออนนั้นลดลงได้มากเท่านั้น [17] เราจึงพิจารณาว่า ไอออนบวกของโลหะลิเทียม (Li⁺) ซึ่งมีขนาดอะตอมที่เล็กกว่าไอออนบวกของโลหะโซเดียม (Na⁺) น่าจะมีคุณสมบัติ

คู่ไอออนที่มีประจุตรงข้ามที่แรง (hard counterion) มากกว่า อาจเกิดการโคออร์ดิเนชัน (coordination) กับคู่แอนไอออนได้แข็งแรงกว่า ซึ่งจะส่งผลทำให้ความเป็นเบสของแอนไอออนลดลงได้นั่นเอง ดังนั้น งานวิจัยต่อไปจึงสนใจศึกษาเปลี่ยนคู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้าม (metal counterion) ของเบสดิมซิลแอนไอออนจากเดิมที่ใช้โซเดียมไอออน (Na⁺) เป็นลิเทียมไอออน (Li⁺) เป็นคู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้ามของเบสดิมซิลแอนไอออนแทน โดยคาดหวังว่าอาจจะมีผลทำให้ความเป็นเบสของแอนไอออนดิมซิลลดลงไปได้บ้าง จึงได้ทำการทดลองสังเคราะห์ไอออนด์ lithium dimsylate ขึ้นมา โดยการทำปฏิกิริยาระหว่างสาร anhydrous DMSO กับเบส butyl lithium ภายใต้สภาวะทางเคมีดังที่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้ [18] ซึ่งจะได้ไอออนด์ lithium dimsylate มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว และเมื่อนำไปทำปฏิกิริยากับสาร tetra-*O*-acetylated glucosyl bromide **2** พบว่าจะได้สาร tetra-*O*-acetylated 2-hydroxy glucal **3** ที่ปนอยู่กับสารตั้งต้น glucosyl bromide **2** ในอัตราส่วน 1:1

จากผลการทดลองที่สังเกตได้ข้างต้นนี้เราอาจกล่าวได้ว่าการตรวจพบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาการกำจัดซึ่งก็คือ 2-acetoxy glucal แสดงถึงสภาพความเป็นเบสของ lithium dimsylate ที่ยังคงมีระดับความแรงอยู่ อย่างไรก็ตาม การคงเหลือของสารตั้งต้นในปฏิกิริยา (พิจารณาจากค่า integration ของ $^1\text{H NMR}$ สเปกตรัมของ

ปฏิกิริยา ดังแสดงในรูปที่ 6) เมื่อปฏิกิริยาดำเนินไป (1-3 ชั่วโมง) สะท้อนให้เห็นถึงสภาพความเป็นเบสของดิมซิลแอนไอออนนั้นมีแนวโน้มที่ลดลงบ้างเมื่อทำการเปลี่ยนคู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้ามจาก Na^+ มาเป็น Li^+ ซึ่งสอดคล้องตามสมมติฐาน จึงทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ไม่สมบูรณ์และยังคงเหลือสารตั้งต้นอยู่



รูปที่ 6 แสดง $^1\text{H NMR}$ spectrum ของปฏิกิริยาระหว่าง lithium dimsylate กับ glucosyl bromide 2

สรุปและเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ได้รายงานผลการศึกษาเพิ่มเติมสืบเนื่องมาจากผลการทดลองที่สังเกตได้เมื่อทำการศึกษาปฏิกิริยาเคมีระหว่างไซเตียมดิมซิลเลตและสารกลูโคซิลโบรไมด์ [12] ผลการศึกษาหมู่ปกป้องบนโมเลกุลน้ำตาลไกลโคซิลโบรไมด์พบว่า ไม่มีนัยสำคัญระหว่างหมู่ปกป้องที่มีสมบัติเพิ่มและลดความหนาแน่นอิเล็กตรอนในวงน้ำตาล ซึ่งเมื่อเกิดปฏิกิริยาจะให้สารผลิตภัณฑ์อนุพันธ์ 2-hydroxy glucal ในปริมาณใกล้เคียงกัน ส่วนผลการเข้ามีส่วนร่วมของหมู่ข้างเคียงโดยเฉพาะหมู่อะซิโทกซิบนคาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 2 ของโมเลกุลน้ำตาลมีส่วนเสริมปฏิกิริยาการกำจัดด้วยดิมซิลแอนไอออน ซึ่งคาดว่าจะเกิดผ่านสารตัวกลางอะซิโทกซิเนียมไอออน 16 ในขณะที่ผลของการเปลี่ยนคู่ไอออนโลหะที่มีประจุตรงข้ามจาก Na^+ ไปเป็น Li^+ นั้น ทำให้ดิมซิลแอนไอออนมีสภาพเบสลดลงไปได้บ้างแต่ก็ยังไม่มีความนิ่วคลไคลที่ชัดเจน จากผลที่สังเกตได้เหล่านี้จะเป็นข้อมูลสนับสนุนให้เชื่อได้ว่า สภาพความเป็นเบสที่แรงของดิมซิลแอนไอออนจะเป็นปัจจัยหลักที่ทำให้เกิด

ปฏิกิริยาการกำจัดให้สารผลิตภัณฑ์เฉพาะ 2-อะซิโทกซิกลูคาลเท่านั้น

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยและสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (รหัสทุน MRG5180054)

เอกสารอ้างอิง

- [1] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. 1962. "Methylsulfinylcarbanion" *Journal of the American Chemical Society*, 84(5): 866-867.
- [2] Ruder, S. M.; Norwood, B. K. 1992. "Reaction of oxygen nucleophiles with β -alkoxyvinylphosphonium salts. Isolation of phosphine oxides" *Tetrahedron Letters*, 33(7), 861-864.

- [3] Buncel, E.; Park, K.-T.; Dust, J. M.; Manderville, R. A. 2003. "Concerning the Denticity of the Dimethylsulfinyl Anion in Meisenheimer Complexation" **Journal of the American Chemical Society**, 125(18): 5388-5392.
- [4] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. 1965. "Methylsulfinyl Carbanion ($\text{CH}_3\text{-SO-CH}_2^-$) Formation and Applications to Organic Synthesis" **Journal of the American Chemical Society**, 87(6): 1345-1353.
- [5] Speers, P.; Laidig, K. E.; Streitwieser, A. 1994. "Origins of the Acidity Trends in Dimethyl Sulfide, Dimethyl Sulfoxide, and Dimethyl Sulfone" **Journal of the American Chemical Society**, 116(20): 9257-9261.
- [6] Jitariu, C.; Wilson, C.; D. Hirst, M. J. 1997. "An ab initio study of dimethyl sulfoxide and its adducts with H_2O , HCl and OH^- " **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, 391 (1-2): 111-116.
- [7] Wolfe, S.; Stolow, A.; LaJohn, L. A. 1983. "A theoretical reexamination of carbanions adjacent to sulfoxide, sulfone and sulfoniumcentres" **Tetrahedron Letters**, 24(38): 4071-4074.
- [8] House, H. O. 1982. **Modern Synthetic Reactions** 2nd ed.; The Benjamin/Cummings Publishing Co.; Menlo Park, CA.
- [9] Hahn, R. C.; Howard, P. H.; Kong, S. M.; Lorenzo, G. A.; Miller, N. L. 1969. "Cyclopropyl aromatic chemistry. I. Ultraviolet spectra of certain cyclopropyl aromatic systems" **Journal of the American Chemical Society**, 91(13): 3558-3566.
- [10] Danishefsky, S.; Koppel, G.; Levine, R. 1968. "Reactions of methyl β -vinylacrylate with β -dicarbonyl compounds--a new route to functionalized bridged ring systems" **Tetrahedron Letters**, 9(18): 2257-2260.
- [11] Moore, T. L. 1967. "Preparation of .alpha.-oxo aldehyde derivatives from .beta.-oxosulfoxides" **Journal of Organic Chemistry**, 32(9): 2786-2789.
- [12] Nozaki, H.; Yamamoto, Y.; Noyori, R. 1966. "Nucleophilic aromatic methylation with methylsulphinylcarbanion" **Tetrahedron Letters**, 7(11): 1123-1126.
- [13] Feldman, M.; Danishefsky, S.; Levine, R. 1966. "The Methylation of 1,2-Diarylethylenes by Dimethylsulfinyl Carbanion" **Journal of Organic Chemistry**, 31(12): 4322-4325.
- [14] Russell, G. A.; Wiener, S. A. 1966. "Methylation of Aromatic Hydrocarbons by Dimethyl Sulfoxide in the Presence of Base" **Journal of Organic Chemistry**, 31(1): 248-251.
- [15] Agabright, P. A.; Hofmann, J. E.; Schriesheim, A. 1965. "Methylation of Simple Unsaturated Hydrocarbons by Dimethyl Sulfoxide" **Journal of Organic Chemistry**, 30(9): 3233-3235.
- [16] Ouellette, R. J.; Marks, D. L. 1964. "The oxidation of silanes in dimethyl sulfoxide" **Tetrahedron Letters**, 5(46): 3449-3452.
- [17] Bunnett, J. F.; Victor, R. E. 1968. "Base-induced dehalogenation of aryl halides in tert-butyl alcohol-dimethyl sulfoxide and similar solvent mixtures" **Journal of the American Chemical Society**, 90(3): 810-811.
- [18] Whitham, G. H.; Wright, M. 1967. "Synthesis of trans-cyclo-oct-1-en-3-ol by hydrolysis of exo-8-bromobicyclo[5,1,0]octane" **Chemical Communications (London)**, (6): 294-295.
- [19] Jay, A. 1996. "The Methylation Reaction in Carbohydrate Analysis" **Journal of Carbohydrate Chemistry**, 15(8): 897-923.
- [20] Ciucanu, I. 2006. "Per-O-methylation reaction for structural analysis of carbohydrates by mass spectrometry" **Analytica Chimica Acta**, 576(2): 147-155.

- [21] Price, N. P. J. 2008. "Permethylation Linkage Analysis Techniques for Residual Carbohydrates" **Applied Biochemistry and Biotechnology**, 148(1-3): 271-276.
- [22] Chayajarus, K.; Sangchart, T. 2010. "Investigating Dimethylsulfinyl Carbanion-Mediated Chemical Reaction of Glucosyl Bromide" **Proceeding of the 4th Ubon Ratchathani University Research Conference**, 2: 198-206.
- [23] Stewart, R.; Jones, J. R. 1967. "Ionization of dimethyl sulfoxide" **Journal of the American Chemical Society**, 89(19): 5069-5071.
- [24] Guo, J.; Ye, X.-S. 2010. "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry: Influence on Stereoselectivity of Glycosylations" **Molecules**, 15(10): 7235-7265.
- [25] Biermann, C. H. 1988. "Hydrolysis and other Cleavages of Glycosidic Linkages in Polysaccharides Original" **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**, 46: 251-271.
- [26] Osborn, H. M. I. **Best synthetic methods: carbohydrates** Amsterdam: Elsevier Science. **2003**.
- [27] Bagno, A.; Scorrano, G.; Terrier, F. 1990. "The excess basicity of alkali metal methoxides in methanol" **Journal of The Chemical Society, Perkin Transactions 2**, 1017-1027.
- [28] Chowdhury, R.; Ghosh, S. K. 2008. "Sequential Double Olefination of 2-(Arylmethylidene)-2-phosphonoacetonitrile with Dimsyl Lithium and Aldehydes: A Domino Route to Densely Substituted 1,3-Butadienes" **European Journal of Organic Chemistry**, (24): 3868-3874.