

การศึกษาปฏิกิริยาอัลคิลเลชัน และ ฤทธิ์ทางชีวภาพบางประการของสารอนุพันธ์
พรีมิตินและ อิมิดาโซล



เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี

พฤษภาคม 2550

ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การศึกษาปฏิกิริยาอัลคิลเลชัน และ ฤทธิ์ทางชีวภาพบางประการของสารอนุพันธ์
พริมีดินและ อิมิดาโซล



บทคัดย่อ
ของ
นิรันดร์ ศรีสงคราม

เสนอต่อบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเคมี
พฤษภาคม 2550

นิรันดร์ ศรสงคราม. (2550). การศึกษาปฏิกิริยาอัลคิลเลชัน และฤทธิ์ทางชีวภาพบางประการของสารอนุพันธ์พิริมิดีน และ อิมิดาโซล. ปรินซ์นิพนธ์ วท.ม. (เคมี). กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ. คณะกรรมการควบคุม: รองศาสตราจารย์ ดร. สุภาลักษณ์ ปรึชชญาสิทธิกุล, ดร.มณีกานต์ ชินวรรังสี, ศาสตราจารย์ ดร. สมศักดิ์ รุจิรวัฒน์.

สารอนุพันธ์พิริมิดีน และ อิมิดาโซลมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย เช่น ต้านไวรัส ต้านมะเร็ง จึงเป็นที่น่าสนใจในการสังเคราะห์อนุพันธ์อื่นๆ ของสารดังกล่าว และนำไปศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ ในการสังเคราะห์สารได้ใช้ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil, 5-(hydroxymethyl)uracil, 2-thiouracil และ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine, hydantoin, thiohydantoin และ 2-imidazolidine thione กับ alkylating agent 7 ชนิดคือ 1-bromoadamantane, benzyl bromide, 1-butyl bromide, 2-butyl bromide, *tert*-butyl bromide, 2-bromoethanol และ (bromomethyl)cyclohexane ในสถานะของปฏิกิริยาที่มีเบสเป็นคะตะลิสต์ ผลจากการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์พิริมิดีน และ อิมิดาโซล พบว่า 5-iodouracil, 2-thiouracil และ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine เท่านั้นที่สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation กับ alkylating agent และได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ของตำแหน่ง N1, N1 และ N3, S และ N3 ของวงอนุพันธ์พิริมิดีน โดยสารตั้งต้น 5-iodouracil ให้ผลิตภัณฑ์คือ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**120**), 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**121**), 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**122**), 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**123**), 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**124**) และ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**125**) สารตั้งต้น 2-thiouracil ให้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**126**), 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**127**), 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**128**), 2-(2-butylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**129**) และ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**130**) และสารตั้งต้น 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine ให้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**131**), 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidine-4(1*H*)-one(**132**), 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**133**), 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**134**) และ 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**135**) เมื่อนำสารสังเคราะห์ 11 ชนิด คือ **120**, **122**, **125**, **126**, **127**, **128**, **130**, **131**, **132**, **133** และ **135** ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่า สาร **131** และ **135** มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) มีค่า IC₅₀ = 50 และ 30 µg/mL ตามลำดับ และสาร **135** มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเยื่อบุช่องปาก (KB) มีค่า IC₅₀ = 25 µg/mL และพบว่าสารทั้ง 11 ชนิดมีฤทธิ์ต้านจุลชีพ *Branhamella catarrhalis* มีค่า MIC = 32-128 µg/mL

STUDY ON THE ALKYLATION REACTIONS AND SOME BIOLOGICAL ACTIVITIES OF
PYRIMIDINE AND IMIDAZOLE DERIVATIVES



Presented in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Master of Science Degree in Chemistry
at Srinakharinwirot University
May 2007

Nirun Sornsongkhram. (2007). *Study on the alkylation reactions and some biological activities of pyrimidine and imidazole derivatives*. Master thesis, M.Sc. (Chemistry). Bangkok : Graduate School, Srinakharinwirot University. Advisor Committee : Assoc. Prof. Dr. Supaluk Prachayasittikul, Dr. Maneekarn Chinworrungsee, Prof. Dr. Somsak Ruchirawat.

Pyrimidine and imidazole derivatives possess diverse biological activities i.e. antiviral and anticancer activities. Therefore, synthesis and bioactivities of such derivatives were investigated. The synthesis was carried out using alkylation reactions of 5-iodouracil, 5-(hydroxymethyl)uracil, 2-thiouracil, 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine, hydantoin, thiohydantoin and 2-imidazolidinethione with seven alkylating agents, for example, 1-bromo adamantane, benzyl bromide, 1-butyl bromide, 2-butyl bromide, tert-butyl bromide, 2-bromo ethanol and (bromomethyl)cyclohexane in the presence of bases as catalyst. It was found that 5-iodouracil, 2-thiouracil and 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine underwent such alkylations giving rise to substitution products at N1, N1 and N3, S and N3 positions. 5-Iodouracil afforded 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**120**), 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**121**), 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**122**), 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**123**), 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**124**) and 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(**125**). 2-Thiouracil provided 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**126**), 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**127**), 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**128**), 2-(2-butylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**129**) and 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one(**130**). 4-Hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine furnished 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**131**), 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidine-4(1*H*)-one(**132**), 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**133**), 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**134**) and 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidine-4(3*H*)-one(**135**). Bioactivities of eleven synthetic pyrimidines **120**, **122**, **125**, **126**, **127**, **128**, **130**, **131**, **132**, **133** and **135** were evaluated. The results showed that **131** and **135** exhibited cytotoxic effect on HuCCA-1 cell lines with IC₅₀ of 50 and 30 µg/mL, respectively. In addition, the compound **135** showed the effect on KB cells with IC₅₀ of 25 µg/mL. Furthermore, all the tested compounds displayed antimicrobial activity against *Branhamella catarrhalis* at 32-128 µg/mL.

ประกาศคุณูปการ

ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ลุล่วงสำเร็จได้ด้วยดี เนื่องจากผู้วิจัยได้รับความอนุเคราะห์อย่างยิ่งจากคณาจารย์หลายท่านผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.สุภาลักษณ์ ปรัชญานิสิตกุล ประธานควบคุมปริญญานิพนธ์ ดร. มณีกานต์ ชินวรรังสี และ ศาสตราจารย์ ดร.สมศักดิ์ รุจิวัฒน์ กรรมการควบคุมปริญญานิพนธ์ ที่ท่านกรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำ ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ในทุกขั้นตอนของการวิจัยและการเขียนปริญญานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จินดา แต่มบรรจง และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภิญา ชัยวิสุทธิทางกูร ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการสอบเค้าโครงปริญญานิพนธ์และขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนันท์ ชัยนะกุล และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภิญา ชัยวิสุทธิทางกูร ที่ให้ความกรุณาในการเป็นกรรมการสอบปากเปล่าวิทยานิพนธ์ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ ทำให้ปริญญานิพนธ์ฉบับนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอกราบขอบพระคุณสมาคมราชกรีฑาสโมสรที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณกองกิจการนิสิต มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่ให้การสนับสนุนทุนวิจัย ตามโครงการทุนสนับสนุนการทำปริญญานิพนธ์สำหรับนิสิตในระดับบัณฑิตศึกษา

ขอกราบขอบพระคุณสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง และบันทึก mass spectrum

ขอกราบขอบพระคุณภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการทดสอบฤทธิ์ต้านจุลชีพ และขอขอบพระคุณคุณรัชก ปิ่นแก้ว ที่ช่วยเหลือในการบันทึก NMR และ mass spectrum ตลอดจนให้คำแนะนำต่างๆ

ขอกราบขอบพระคุณคณาจารย์ภาควิชาเคมีทุกท่านที่ได้ให้ความรู้ ความเมตตาแก่ผู้วิจัยในการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ และพนักงานภาควิชาเคมี พี่น้อง ฟีๆ และน้องๆ นิสิตปริญญโททุกท่านที่ได้ให้คำแนะนำ ความช่วยเหลือ อำนวยความสะดวก และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและขอขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้

หากมีคุณค่าและประโยชน์ใดๆ อันเกิดจากปริญญานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอส่งมอบแด่บิดามารดา อา ครู อาจารย์ และผู้มีพระคุณทุกท่าน

นิรันดร์ ศรสงคราม

สารบัญ

บทที่	หน้า
1 บทนำ.....	1
ภูมิหลัง.....	1
ความมุ่งหมายของการวิจัย.....	7
ความสำคัญของการวิจัย.....	7
ขอบเขตของการวิจัย.....	7
2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	38
อุปกรณ์ / เครื่องมือ และสารเคมีที่ใช้	39
การทดลอง.....	39
4 ผลการวิจัย.....	92
1. ผลการศึกษาปฏิกิริยา alkylation	92
2. ผลการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของสารบริสุทธิ์ที่สังเคราะห์	98
3. ผลการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ.....	105
5 สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	106
การวิเคราะห์หาสูตรโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์.....	106
ข้อเสนอแนะ.....	158
บรรณานุกรม.....	159
ภาคผนวก.....	163
อภิธานศัพท์.....	164
ประวัติย่อผู้วิจัย.....	167

บัญชีตาราง

ตาราง	หน้า
1 ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอนุพันธ์pyrimidine และ imidazole.....	25
2 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ 5-(hydroxymethyl)uracil (26).....	93
3 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ hydantoin (29).....	96
4 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ thiohydantoin (30).....	97
5 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione (31).....	98
6 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR spectrum ของ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1 <i>H</i> , 3 <i>H</i>)-dione (120).....	108
7 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione (121).....	111
8 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 1-butyl-5-iodopyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione (122)	115
9 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione (123).....	118
10 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione (124).....	121
11 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR spectrum ของ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dione (125).....	124
12 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3 <i>H</i>)-one (126)	127
13 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3 <i>H</i>)-one (127).....	129
14 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3 <i>H</i>)-one (128).....	132
15 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one (129).....	135
16 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR ของ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one (130).....	138
17 ข้อมูล ¹ H และ ¹³ C NMR 2-(1-adamantylthio)-6- <i>n</i> -propylpyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one (131).....	141

บัญชีตาราง (ต่อ)

ตาราง

หน้า

18	ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR	3-benzyl-6- <i>n</i> -propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1 <i>H</i>)-one (132).....	144
19	ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR	2-(1-butylthio)-6- <i>n</i> -propylpyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one (133)	147
20	ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR	2-(1-butylthio)-6- <i>n</i> -propylpyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one (134)	150
21	ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR	2-(cyclohexylmethylthio)-6- <i>n</i> -propylpyrimidin-4(3 <i>H</i>)-one (135).....	153



บัญชีภาพประกอบ

ภาพประกอบ

หน้า

1	สารอนุพันธ์ pyrimidine ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1.....	2
2	สารอนุพันธ์ pyrimidine ที่ใช้เป็นยาต้านไวรัสประเภท NRTIs.....	3
3	อนุพันธ์ pyrimidine ที่ใช้เป็นยาต้านไวรัสประเภท NNRTIs.....	4
4	อนุพันธ์ pyrimidine ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง.....	4
5	อนุพันธ์ pyrimidine ที่เป็นสารต้านเมแทบอลิซึม.....	5
6	อนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole ที่มีฤทธิ์ต้านไทรอยด์.....	5
7	อนุพันธ์ imidazole ที่มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้า.....	5
8	อนุพันธ์ imidazole ที่มีฤทธิ์ต้านการชัก.....	6
9	อนุพันธ์ imidazole มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ juvenile hormone esterase ของแมลง.....	6
10	ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-benzyl-2-thiouracil กับ 1-bromo-2-(3,5-dimethyl phenoxy)ethane.....	9
11	ปฏิกิริยา S-alkylation ของ 2-thiouracil กับ chloroacetaldehyde และ chloro acetone.....	10
12	ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-methyl-2-thiouracil กับ alkylating agent ต่างๆ.....	11
13	ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-aminothiouracil โดยใช้ microwave.....	12
14	ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-aminothiouracil โดยใช้ microwave ในสถานะที่มี Phase transfer catalyst.....	12
15	ปฏิกิริยา N-alkylation และ S-alkylation ของ 5-carboethoxy-2-thiouracil.....	13
16	ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-phenyl-2-thiouracil กับ ethyl 6-bromohexanoate..	14
17	ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-cyano-4-oxo-6-(4-isopropylphenyl)-2-thioxo-1,2,3, 4-tetrahydropyrimidine กับ 2-(bromo)benzyl bromide.....	14
18	ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-methyluracil กับ 1,6 -dibromohexane.....	15
19	ปฏิกิริยา alkylation ของ 3-benzoyluracil กับ trans-(3-benzyloxymethyl) cyclobutan-1-ol.....	15

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
20 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-methyluracil กับ 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene	16
21 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ 6-iodouracil กับ (2-acetoxyethoxy)methyl acetate.....	17
22 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ uracil กับ 4-nitrofluorobenzene.....	18
23 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ 2,4-bis(trimethylsiloxy)pyrimidine กับ allyl bromide.....	19
24 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ 2,4-bis(trimethylsiloxy)pyrimidine กับ 9-anthracenylmethyl chloride.....	19
25 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ 2,4-bis(trimethyl)siloxy)pyrimidine กับ diaryl methyl bromide.....	20
26 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ สารอนุพันธ์ 5-bromouracil กับ <i>p</i> -toluenesulfonyl chloride.....	20
27 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของอนุพันธ์ uracil กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride.....	21
28 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ uridine กับ phenacyl bromide.....	22
29 ปฏิกิริยา <i>N</i> -alkylation ของ 5-bromouracil กับอนุพันธ์ benzyl bromide และ (R)- <i>N</i> -Boc-phenylglycinol.....	22
30 ปฏิกิริยา <i>S</i> -alkylation ของ 3-substituted-2-thioxo-imidazolin-4-one กับ methyl iodide.....	23
31 ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione กับ 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanone.....	24
32 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25).....	92
33 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-(hydroxymethyl)uracil (26).....	93
34 ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-thiouracil (27).....	94
35 ปฏิกิริยา alkylation ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6- <i>n</i> -propylpyrimidine (28).....	95
36 ปฏิกิริยา alkylation ของ hydantoin (29).....	95

บัญชีภาพประกอบ (ต่อ)

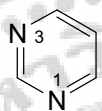
ภาพประกอบ	หน้า
37 ปฏิกิริยา alkylation ของ thiohydantoin (30).....	96
38 ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione (31).....	98
39 ข้อมูล HMBC ของสาร (120).....	107
40 ข้อมูล HMBC ของสาร (121).....	110
41 ข้อมูล HMBC ของสาร (122).....	114
42 ข้อมูล HMBC ของสาร (123).....	117
43 ข้อมูล HMBC ของสาร (124).....	120
44 ข้อมูล HMBC ของสาร (125).....	123
45 ข้อมูล HMBC ของสาร (126).....	126
46 ค่า ^{13}C NMR ของสาร (27) และสาร (126) ที่ตำแหน่ง C-2 และ C-4.....	126
47 ข้อมูล HMBC ของสาร (127).....	129
48 ข้อมูล HMBC ของสาร (128).....	131
49 ข้อมูล HMBC ของสาร (129).....	134
50 ข้อมูล HMBC ของสาร (130).....	137
51 ข้อมูล HMBC ของสาร (131).....	140
52 ค่า ^{13}C NMR ของสารตั้งต้น (28) และสารผลิตภัณฑ์ (131) ที่ตำแหน่ง C-2, C-4.....	140
53 ข้อมูล HMBC ของสาร (132).....	143
54 ข้อมูล HMBC ของสาร (133).....	146
55 ข้อมูล HMBC ของสาร (134).....	149
56 ข้อมูล HMBC ของสาร (135).....	152
57 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 120, 122, 123 และ 125.....	155
58 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 121 และ 124.....	156
59 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 132.....	156
60 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134 และ 135.....	157

บทที่ 1

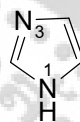
บทนำ

ภูมิหลัง

Pyrimidine (1) และ imidazole (2) เป็นสารประกอบเฮเทอโรไซคลิก ที่มีขนาดมหึมาและให้ผลตามลำดับ ภายในวงประกอบด้วยไนโตรเจนอะตอม 2 อะตอมในตำแหน่งที่ 1 และ 3 ของวง ดังโครงสร้าง

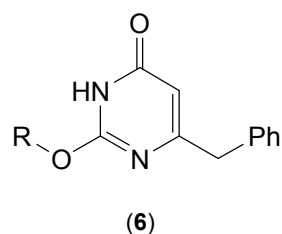
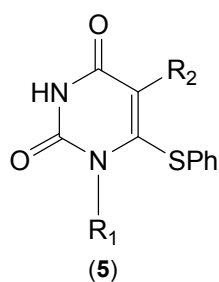
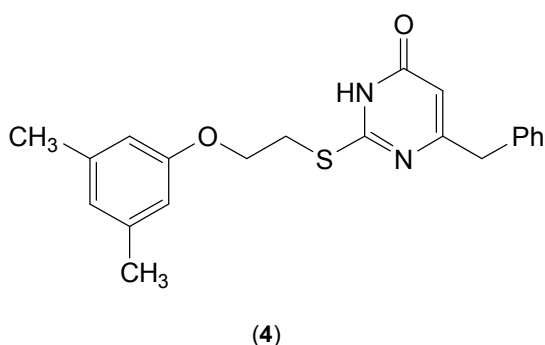
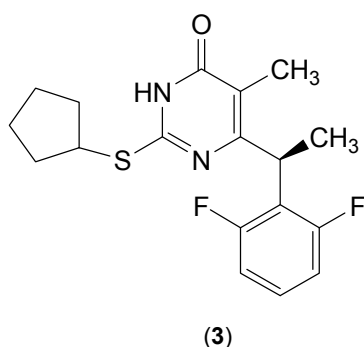


(1)



(2)

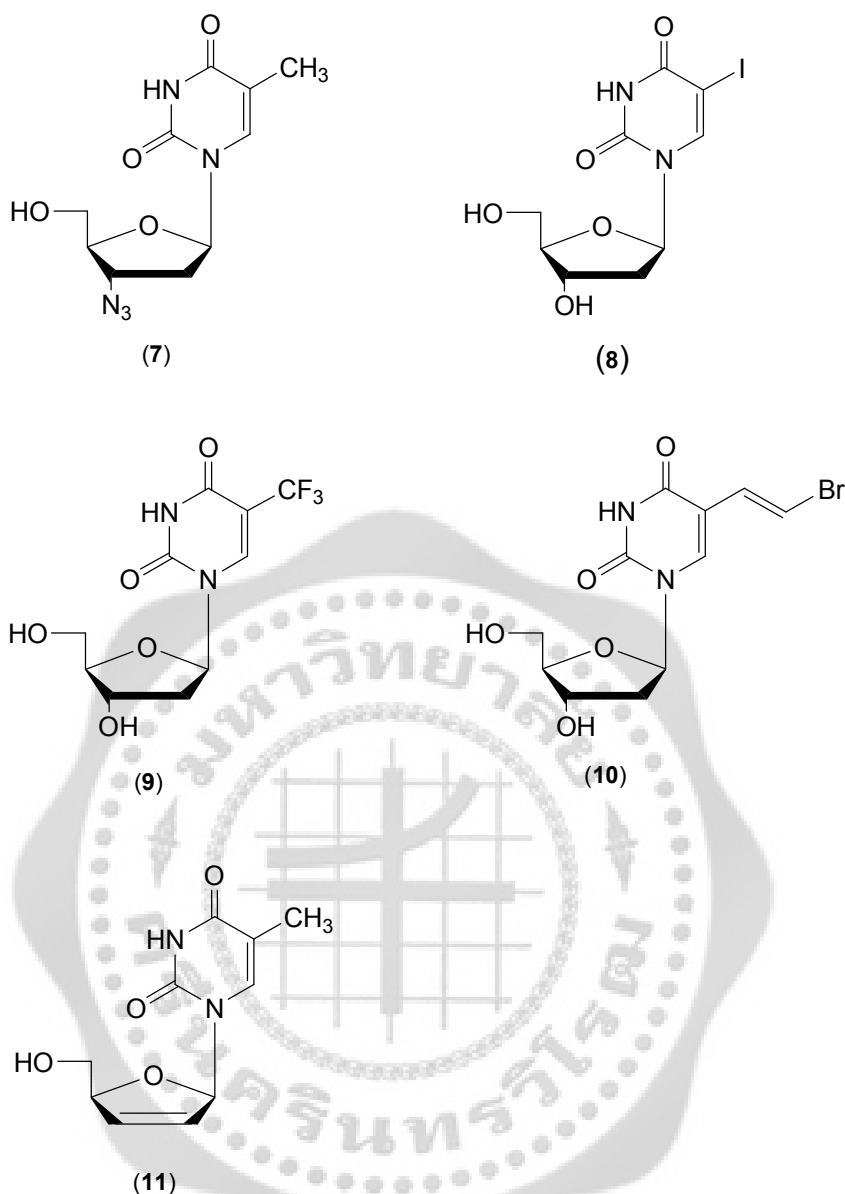
อนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole เป็นสารมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย สารที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส(antivirus) เช่น 5-methyl-6-(α -methyl-2,6-difluorobenzyl)-2-(cyclopentylthio)pyrimidin-4(3H)-one (3), 6-benzyl-2-[2-(3,5-dimethylphenoxy)ethylthio]pyrimidine-4(3H)-one (4) (Novikov; et al. 2004: 37-42), 1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (5a), 1-(ethoxymethyl)-6-(phenylthio)thymine (5b), 1-[(benzyloxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (5c), 5-ethyl-1-(ethoxymethyl)-6-(phenylthio)uracil (5d), 5-ethyl-1-[(benzyloxy)methyl]-6-(phenylthio)uracil (5e), 5-isopropyl-1-(ethoxymethyl)-6-(phenylthio)uracil (5f), 5-isopropyl-1-[(benzyloxy)methyl]-6-(phenylthio)uracil (5g) (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719) และ 3,4-dihydro-2-alkoxy-6-benzyl-4-oxypyrimidines (6) (Mai; et al. 1995: 3258-3263) สารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 (anti-HIV-1) ดังภาพประกอบ 1



- (5a); $R_1 = \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$
 (5b); $R_1 = \text{EtOCH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$
 (5c); $R_1 = \text{PhCH}_2\text{OCH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3$
 (5d); $R_1 = \text{EtOCH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$
 (5e); $R_1 = \text{PhCH}_2\text{OCH}_2$, $R_2 = \text{CH}_3\text{CH}_2$
 (5f); $R_1 = \text{EtOCH}_2$, $R_2 = \text{isopropyl}$
 (5g); $R_1 = \text{PhCH}_2\text{OCH}_2$, $R_2 = \text{isopropyl}$

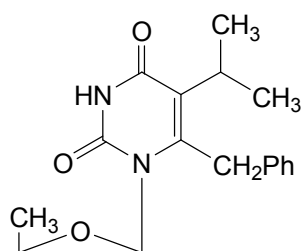
ภาพประกอบ 1 สารอนุพันธ์ pyrimidine ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1

เนื่องจากสารอนุพันธ์ pyrimidine เป็นองค์ประกอบหลักของกรดนิวคลีอิกที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตทุกชนิด มีความสำคัญในการดำรงชีวิต ดำรงเผ่าพันธุ์ รวมไปถึงเชื้อ(เชื้อไวรัส) ที่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายมนุษย์ ในปัจจุบันได้มีการค้นพบยาที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับนิวคลีโอไซด์ที่เป็นองค์ประกอบหน่วยย่อยของกรดนิวคลีอิก โดยรู้จักกันอย่างแพร่หลายในชื่อว่า “NRTIs” (nucleoside analogs reverse transcriptase inhibitors) ซึ่งใช้เป็นยาที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส เช่น 3'-azido-2'-deoxythymidine (7) มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1, idoxuridine (8), trifluridine (9) และ brivudin (10) มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV (type 1 and type 2) และ มีฤทธิ์ต้านไวรัส VZV stavudine (11) มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV (type 1 and type 2) (Clercq. 2004: 115-133) ดังภาพประกอบ 2



ภาพประกอบ 2 สารอนุพันธ์ pyrimidine ที่ใช้เป็นยาต้านไวรัสประเภท NRTIs

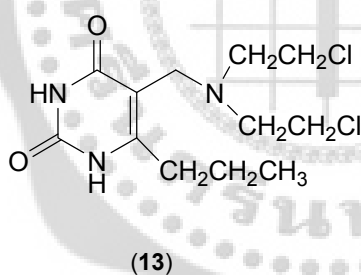
นอกจากนี้ยังมียาต้านไวรัสเช่น ยา emivirine (12) ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 (Clercq. 2004: 115-133) โครงสร้างจะไม่คล้ายนิวคลีโอไซด์ แต่ประกอบด้วยอนุพันธ์ pyrimidine และกลุ่มที่ไม่ใช่อนุพันธ์ของน้ำตาล มีชื่อทางยาว่า “NNRTIs” (non-nucleoside analogs reverse transcriptase inhibitors) ดังภาพประกอบ 3



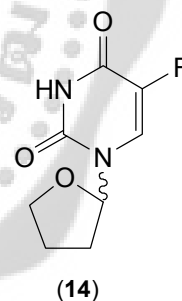
(12)

ภาพประกอบ 3 สารอนุพันธ์ pyrimidine ที่ใช้เป็นยาต้านไวรัสประเภท NNRTIs

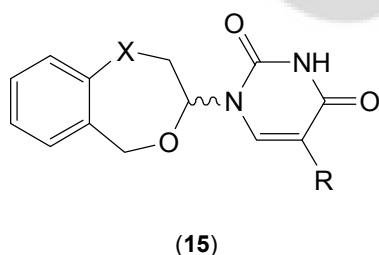
สารที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anticancer) เช่น 5-[bis(2-chloroethyl)amino]methyl-6-propyluracil (**13**) (Fabrissin; et al. 1976: 639-642) มีฤทธิ์ต้านมะเร็งชนิด KB cell ftorafur (**14**) (Núñez; et al. 2005: 10363 -10369), (1*S*,3*S*)-1-(1-oxo-2,3-dihydro-5*H*-4,1-benzoxathiepin-3-yl)thymine (**15a**), (*RS*)-3-(1,1-dioxo-2,3-dihydro-5*H*-4,1-benzoxathiepin-3-yl)thymine (**15b**) (Núñez; et al. 2005: 10363-10369) และ 5-fluorouracil (**16**) (Zenker N. 1990: 757-783) มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งชนิด MCF-7 cell line ดังภาพประกอบ 4



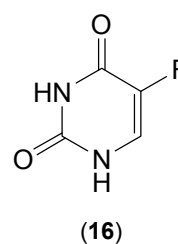
(13)



(14)



(15)



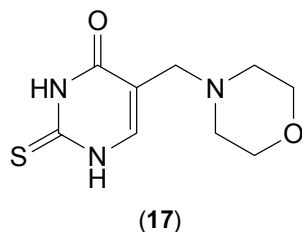
(16)

(**15a**) , X = SO ; R = Me

(**15b**) , X = SO₂ ; R = Me

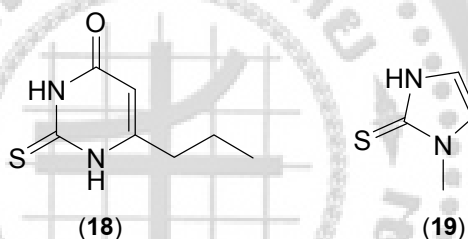
ภาพประกอบ 4 อนุพันธ์ pyrimidine ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง

สารต้านเมทาบอลิซึม (antimetabolite) ของ thymine เช่น 5-morpholinemethyl-2-thiouracil (**17**) (Kamalakannan; Venkappayya; & Balasubramanian. 2002: 3381-3390) ดังภาพประกอบ 5



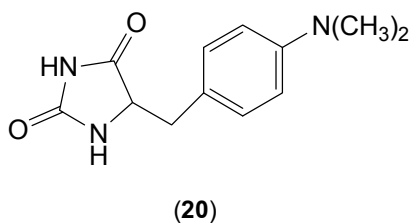
ภาพประกอบ 5 อนุพันธ์ pyrimidine ที่เป็นสารต้านเมทาบอลิซึม

สารที่มีฤทธิ์ต้านไทรอยด์ (antithyroid) เช่น 6-*n*-propyl-2-thiouracil (**18**) (Wolff; & Marks. 2002: 83-94) และ methimazole (**19**) (Roy; Nethaji; & Mugesh. 2004: 2712 -2713) ดังภาพประกอบ 6



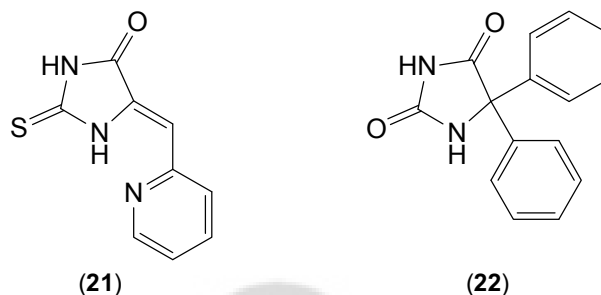
ภาพประกอบ 6 อนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole ที่มีฤทธิ์ต้านไทรอยด์

สารที่มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้า (antidepressant) เช่น 5-(4-dimethylaminobenzyl) imidazolidine-2,4-dione(**20**) (Wessels; Schwan; & Pong. 1980: 1102-1104) ดังภาพประกอบ 7



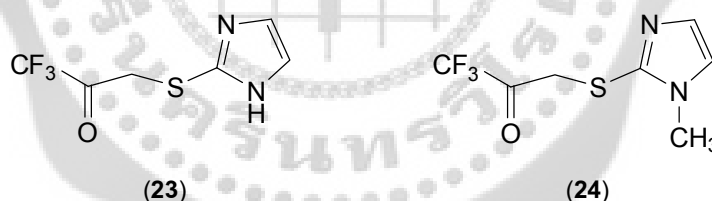
ภาพประกอบ 7 อนุพันธ์ imidazole ที่มีฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้า

สารที่มีฤทธิ์ต้านการชัก (anticonvulsant) เช่น 5-(2-pyridylmethylene)-2-thiohy dantoin (**21**) (Lewis. 1912: 347) และ phenyltoin (**22**) (Mehta; & Djuguid. 1981: 465-468) ดังภาพประกอบ 8



ภาพประกอบ 8 อนุพันธ์ imidazole ที่มีฤทธิ์ต้านการชัก

ส่วนอนุพันธ์ imidazole มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ (esterolytic enzymes) ของแมลงที่เรียกว่า juvenile hormone esterase เช่น 3-(2-imidazolylthio)-1,1,1,-trifluoro-2-propanone (**23**) และ 3-[2-(1-(methyl)imidazolylthio)]-1,1,1,-trifluoro-2-propanone (**24**) (Székács; et al. 1990: 325-332) ดังภาพประกอบ 9



ภาพประกอบ 9 อนุพันธ์ imidazole มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ juvenile hormone esterase ของแมลง

จากรายงานการวิจัยจะเห็นว่า pyrimidine และ imidazole ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจะเป็นอนุพันธ์ uracil (pyrimidine -2,4-dione), 2-thiouracil (pyrimidine-2-thione -4-one), imidazolidine-2,4-dione และ 2-thioimidazole รวมทั้งอนุพันธ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา alkylation ของวงเฮเทอโรไซคลิดดังกล่าว จึงเป็นที่มาของความสนใจในการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของอนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole เพื่อสังเคราะห์สารอนุพันธ์ที่คาดหวังว่าจะมีฤทธิ์ทางชีวภาพ

เนื่องจากอนุพันธ์ pyrimidine ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพส่วนใหญ่เป็น 5- และ 6-substituted pyrimidine ดังนั้นการวิจัยนี้จะใช้ 5- และ 6-substituted pyrimidine และ อนุพันธ์ imidazole เป็นสารตั้งต้นสำหรับทำปฏิกิริยากับ alkylating agent ต่างๆ

ความมุ่งหมายของการวิจัย

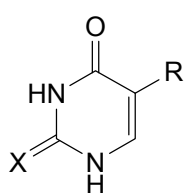
1. เพื่อศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของอนุพันธ์ 5- และ 6-substituted pyrimidine (2,4-dione หรือ 2-thione-4-one) และ อนุพันธ์ imidazole (2,4-dione หรือ 2-thione-4-one) กับ alkylating agent ชนิดต่างๆ
2. เพื่อวิเคราะห์โครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยอาศัยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี

ความสำคัญของการวิจัย

1. สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole โดยใช้ปฏิกิริยา alkylation
2. ได้องค์ความรู้เกี่ยวกับเคมีของสาร pyrimidine และ imidazole
3. นำสารอนุพันธ์ ของ pyrimidine และ imidazole ที่ได้จากการสังเคราะห์ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพต่อไป

ขอบเขตของการวิจัย

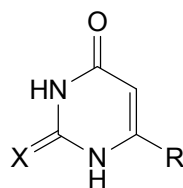
1. สารตั้งต้นที่ใช้ในการทดลองจะเป็นอนุพันธ์ 5- และ 6-substituted pyrimidine และ อนุพันธ์ imidazole มีดังนี้
 - 5-iodouracil (25) , 5-(hydroxymethyl)uracil (26) , 2-thiouracil (27) , 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) , hydantoin (29) , thiohydantoin (30) และ 2-imidazolidinethione (31) ดังโครงสร้าง



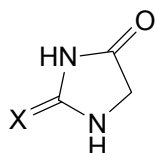
(25) : X = O, R = I

(26) : X = O, R = CH₂OH

(27) : X = S, R = H

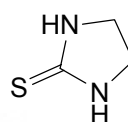


(28) : X = S, R = CH₂CH₂CH₃



(29) : X = O

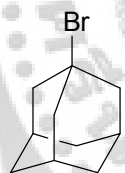
(30) : X = S



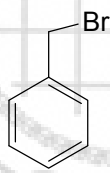
(31)

2. alkylating agent ที่ใช้สำหรับทำปฏิกิริยามีดังนี้

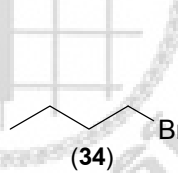
- 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35), *tert*-butyl bromide (36), 2-bromoethanol (37) และ (bromomethyl) cyclohexane (38) ดังโครงสร้าง



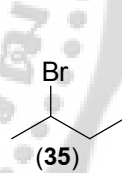
(32)



(33)



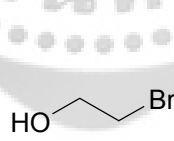
(34)



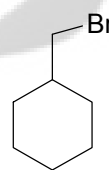
(35)



(36)



(37)



(38)

3. การแยกและการทำสารให้บริสุทธิ์ใช้เทคนิคทางโครมาโทกราฟี และการตกผลึก

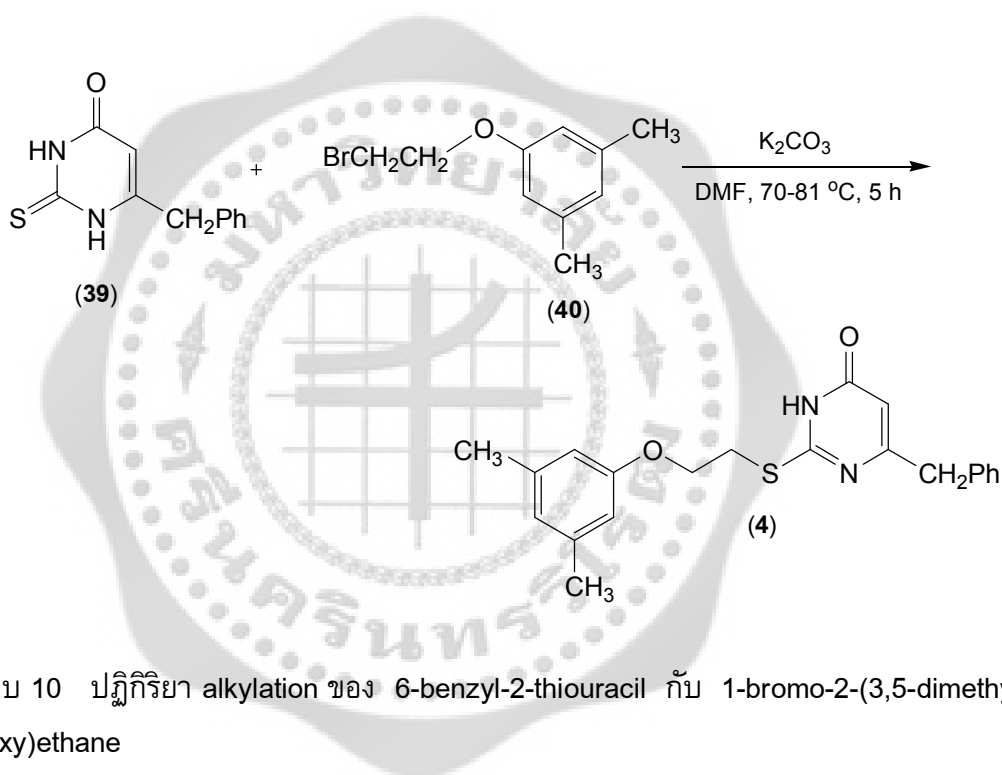
4. ศึกษาสูตรโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่ได้ด้วยเทคนิคทางสเปกโทรสโกปีชนิดต่างๆ เช่น อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี และ แมสสเปกโทรสโกปี

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

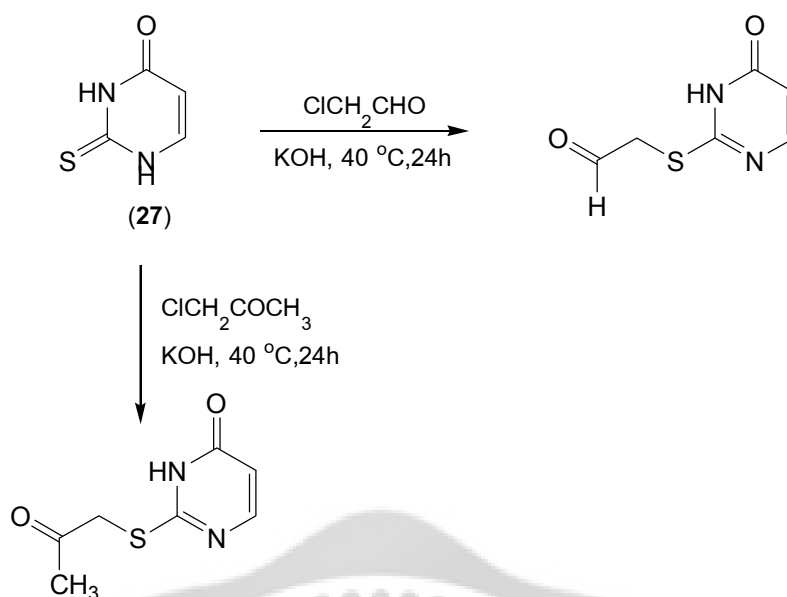
การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยา alkylation ของอนุพันธ์ pyrimidine

โนวีกอฟและคณะ (Novikov; et al. 2004: 37-42) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา Alkylation ของ 6-benzyl-2-thiouracil (39) กับ 1-bromo-2-(3,5-dimethylphenoxy)ethane (40) พบว่าเกิดปฏิกิริยาแบบ S-alkylation ได้ผลิตภัณฑ์ 6-benzyl-2-[2-(3,5-dimethylphenoxy)ethylthio]pyrimidine-4(3H)-one (4) ดังภาพประกอบ 10



ภาพประกอบ 10 ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-benzyl-2-thiouracil กับ 1-bromo-2-(3,5-dimethylphenoxy)ethane

คริสโซเซียสและคณะ (Kryzyzosiak; et al. 1980: 861-873) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา S-alkylation ของ 2-thiouracil (27) กับ chloroacetaldehyde และ chloroacetone ได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่แบบ S-alkylation ดังภาพประกอบ 11

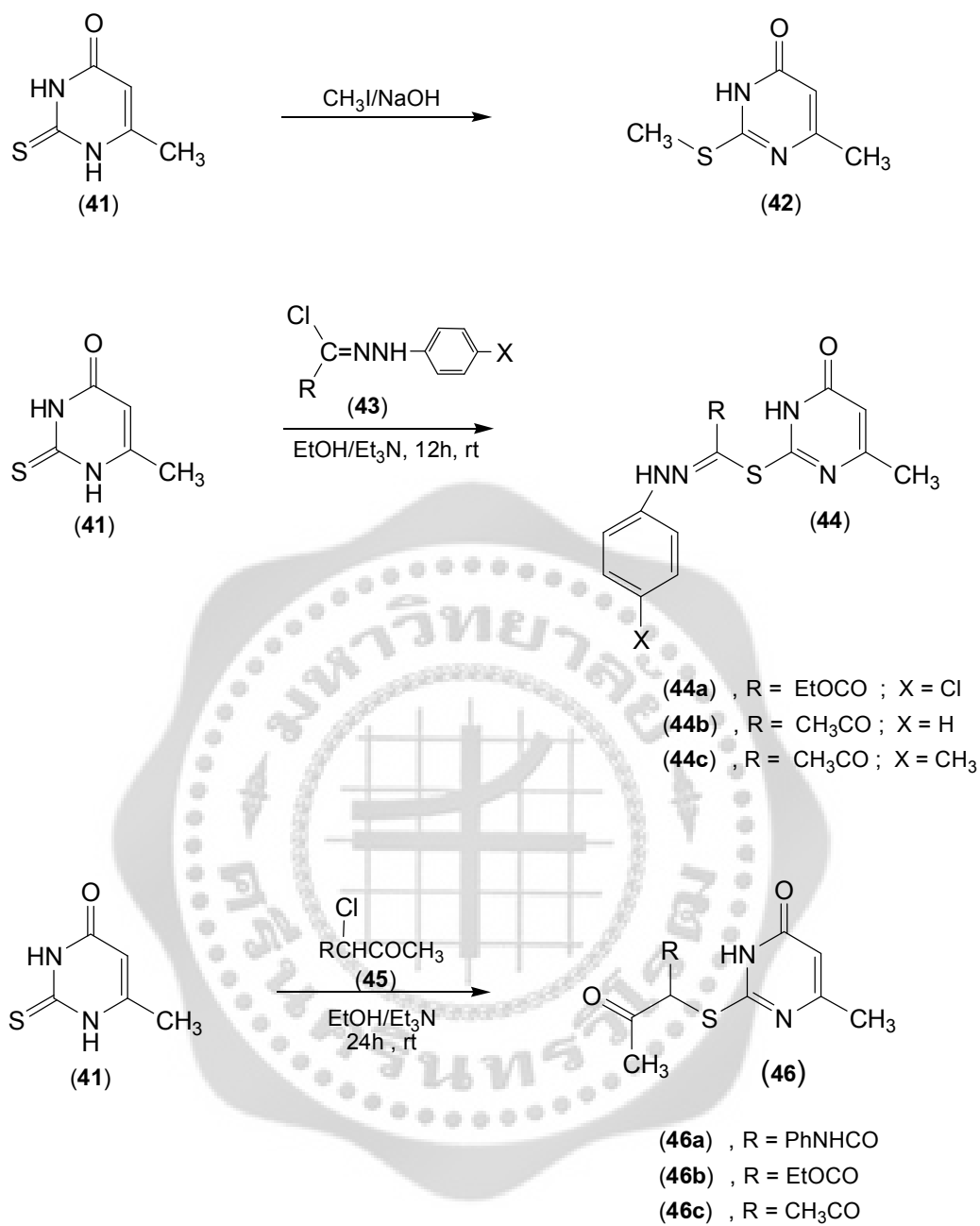


ภาพประกอบ 11 ปฏิกิริยา S-alkylation ของ 2-thiouracil กับ chloroacetaldehyde และ chloroacetone

ชาวโรและคณะ (Shawali; et al. 2003: 33-39) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์ [1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrimidine-5-(1*H*)-ones โดยเริ่มต้นจาก 2-thiouracil พบว่าบางขั้นตอนของการสังเคราะห์ มีส่วนเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยา alkylation ของ 6-methyl-2-thiouracil (**41**) กับ alkylating agent ต่างๆ เช่น สาร **41** ทำปฏิกิริยากับ methyl iodide ได้ผลิตภัณฑ์ 6-methyl-2-methylthiopyrimidin-4(3*H*)-one (**42**) ซึ่งเกิดจาก S-alkylation

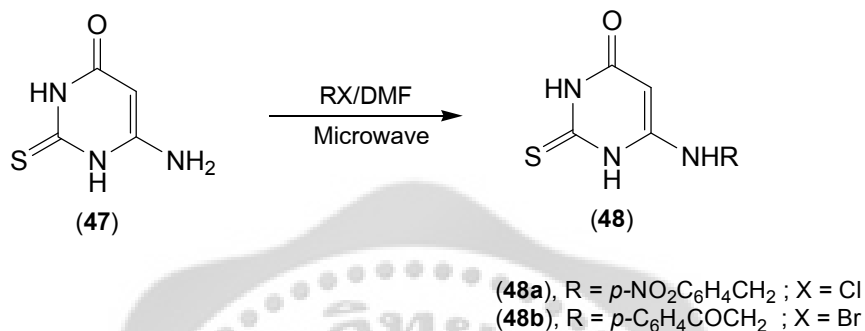
เมื่อนำสาร 6-methyl-2-thiouracil (**41**) ทำปฏิกิริยากับ hydrazonoyl chloride (**43a,b,c**) เกิด S-alkylation ได้ผลิตภัณฑ์ (6-methyl-4-oxo-(3*H*)pyrimidin-2-yl) -*N*-(4-chlorophenyl)-2-oxo-2-ethoxyethanethiohydrazonate (**44a**): 73 %, (6-methyl-4-oxo-(3*H*)pyrimidin-2-yl)-*N*-(4-phenyl) -2-oxopropanethiohydrazonate (**44b**): 70 % และ 6-methyl-4-oxo-(3*H*)pyrimidin-2-yl)-*N*-(4-methylphenyl)-2-oxopropanethiohydrazonate (**44c**): 71 %

นอกจากนี้พบว่าสาร 6-methyl-2-thiouracil (**41**) ทำปฏิกิริยากับกลุ่มของสารอนุพันธ์ α -chloroacetone (**45a,b,c**) โดยใช้ triethylamine เป็นคะตะลิสต์เกิดปฏิกิริยา S-alkylation ได้ผลิตภัณฑ์ *N*-(phenyl)-3-oxo-2-[(6-methyl-4-oxopyrimidin-2-yl)thio]butanamide (**46a**): 71 %, ethyl-3-oxo-2-[(6-methyl-4-oxopyrimidin-2-yl)thio]butanoate (**46b**): 68 % และ 3-[(6-methyl-4-oxopyrimidin-2-yl)thio]-2,4-pentanedione (**46c**): 70 % ดังภาพประกอบ 12



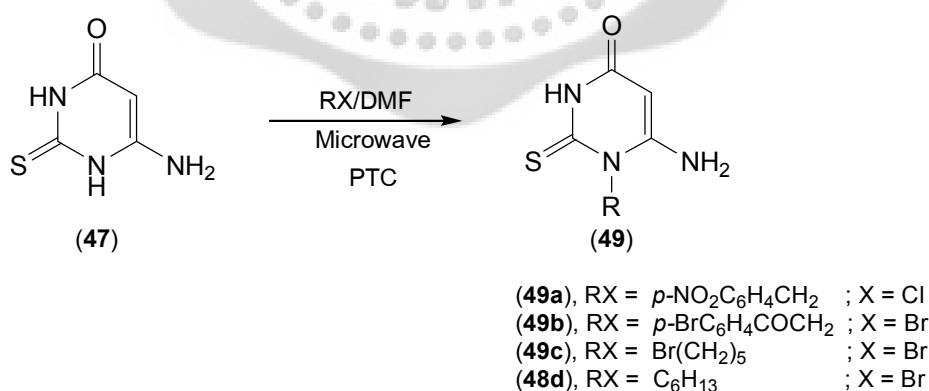
ภาพประกอบ 12 ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-methyl-2-thiouracil กับ alkylating agent ต่างๆ

โรดริเกซและคณะ (Rodriguez; et al. 2001: 1-30) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 6-aminothiouracil (**47**) กับสารประกอบ alkyl halide (4-nitrobenzyl chloride และ 4-bromophenacyl bromide) โดยใช้ความร้อนจากไมโครเวฟช่วยในการสังเคราะห์ พบว่าเกิดการแทนที่ที่หมู่ amino ซึ่งอยู่ที่ตำแหน่งที่ 6 ของวง ได้ผลิตภัณฑ์ *N* 7-(4-nitrobenzyl)thiouracil (**48a**) และ *N* 7-(4-bromophenacyl)thiouracil (**48b**) ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 13



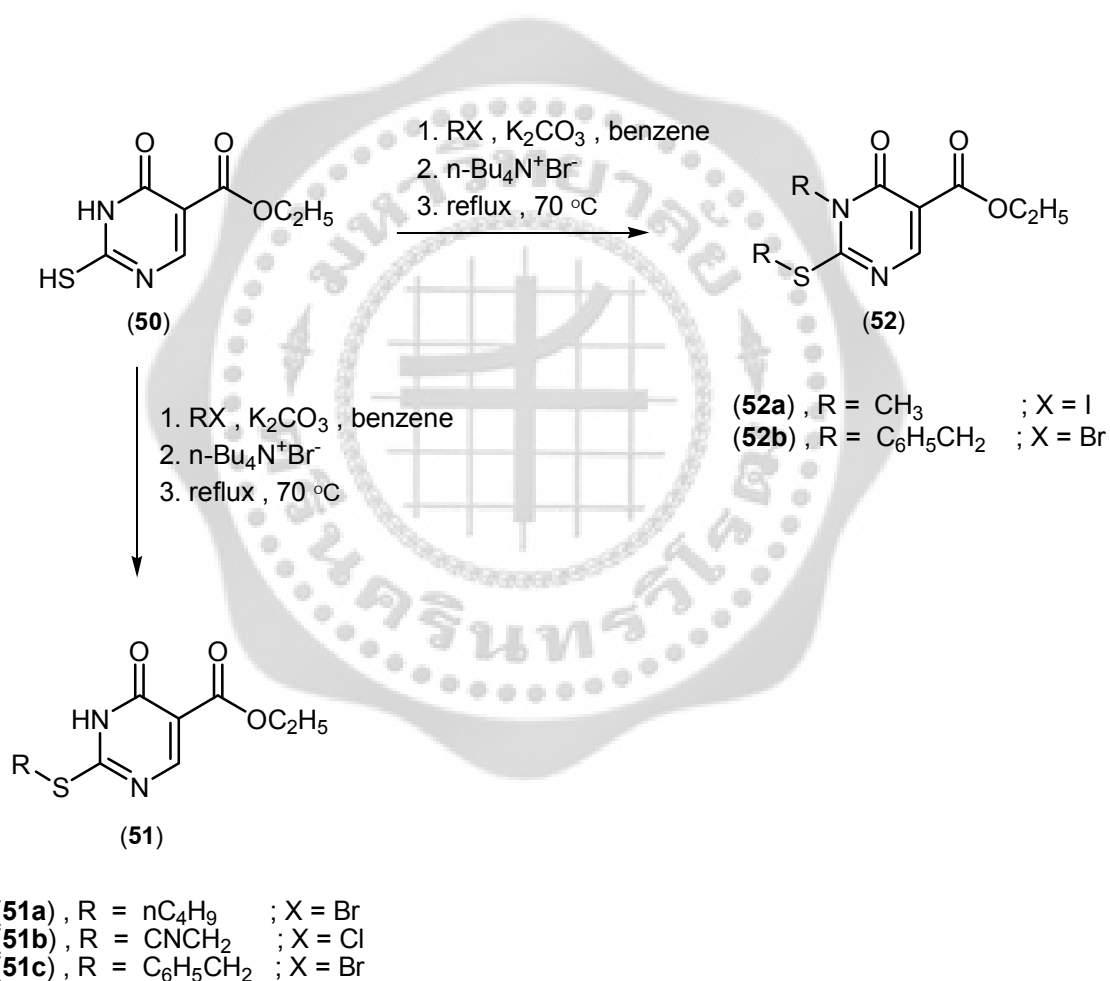
ภาพประกอบ 13 ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-aminothiouracil โดยใช้ microwave

นอกจากนี้โรดริเกซและคณะ (Rodriguez; et al. 2001: 1-30) ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบสภาวะของปฏิกิริยาในภาพประกอบ 13 โดยใช้ tetrabutylammonium iodide เป็น phase transfer catalyst (PTC) พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1ของวง pyrimidine คือ *N* 1-(4-nitrobenzyl)thiouracil (**49a**), *N* 1-(4-bromophenacyl)thiouracil (**49b**), *N* 1-(5-bromo penthyl)thiouracil (**49c**) และ *N* 1-(hexyl)thiouracil (**49d**) ดังภาพประกอบ 14



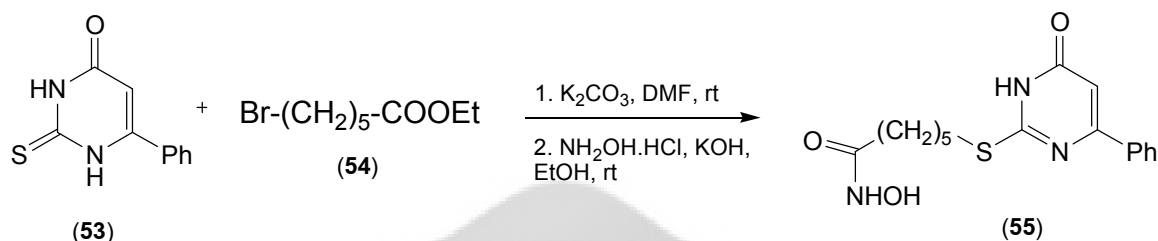
ภาพประกอบ 14 ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-aminothiouracil โดยใช้ microwave ในสภาวะที่มี Phase transfer catalyst

ฮัสสันและคณะ(Hassan; et al. 2003: 2497-2504) ได้มีการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 5-carboethoxy-2-thiouracil (**50**) ในสภาวะการ reflux ที่มี $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ เป็น phase transfer catalyst (PTC) พบว่าเกิดปฏิกิริยา alkylation 2 แบบคือ S-alkylation และ ทั้ง N,S-alkylation ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยา S-alkylation คือ ethyl 2-(*n*-butylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate (**51a**), ethyl 2-[(cyanomethyl)thio]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate (**51b**) และ ethyl 2-(benzylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate (**51c**) ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยา N,S-alkylation คือ ethyl 1-methyl-2-(methylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate (**52a**) และ ethyl 1-benzyl-2-(benzylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carboxylate (**52b**) ดังภาพประกอบ 15



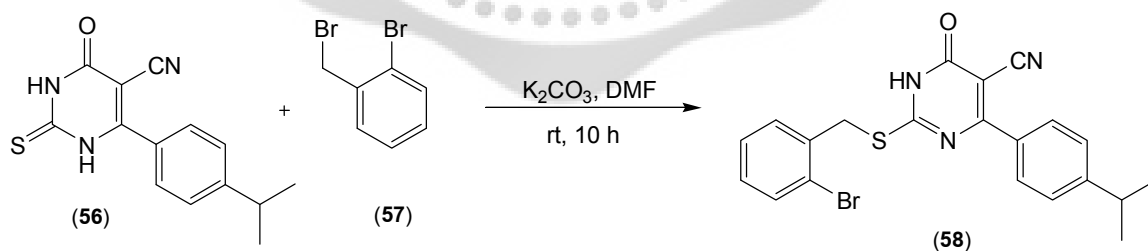
ภาพประกอบ 15 ปฏิกิริยา N-alkylation และ S-alkylation ของ 5-carboethoxy-2-thiouracil

ไมและคณะ (Mai; et al. 2005: 4656-4661) ได้ศึกษาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Uracil-based hydroxamates ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง HDAC (histone deacetylase) ของเซลล์มะเร็ง พบว่าบางขั้นตอนในการสังเคราะห์เกิดผ่านปฏิกิริยา alkylation ของ 6-phenyl-2-thiouracil(**53**) กับ ethyl 6-bromohexanoate (**54**) ได้ผลิตภัณฑ์ N-hydroxy-6-(3,4-dihydro-4-oxo-6-phenyl-2-pyrimidinyl(thio)hexanamide (**55**) ดังภาพประกอบ 16



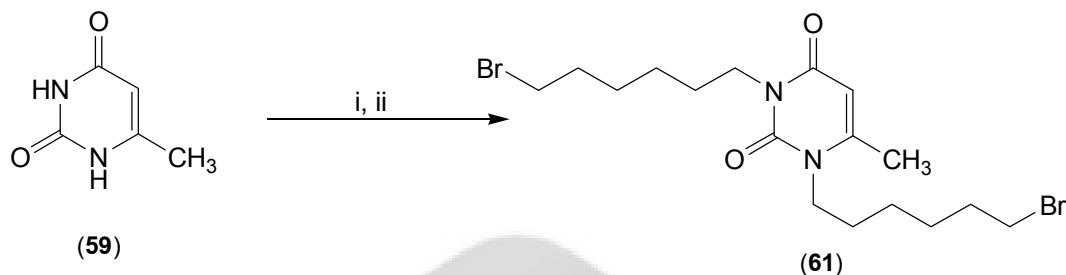
ภาพประกอบ 16 ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-phenyl-2-thiouracil กับ ethyl 6-bromohexanoate

ดิงและคณะ (Ding; et al. 2006: 26 – 38) ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 5-cyano-6-aryl-2-thiouracil ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง hepatitis C Virus (HCV) โดยอาศัยปฏิกิริยา alkylation ของ 5-cyano-4-oxo-6-(4-isopropylphenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine(**56**) กับ 2-(bromo)benzyl bromide(**57**) ได้ผลิตภัณฑ์ 6-(4-isopropylphenyl)-5-cyano-2-(2-bromobenzylthio)-4-oxopyrimidine (**58**) ดังภาพประกอบ 17



ภาพประกอบ 17 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-cyano-4-oxo-6-(4-isopropylphenyl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine กับ 2-(bromo)benzyl bromide

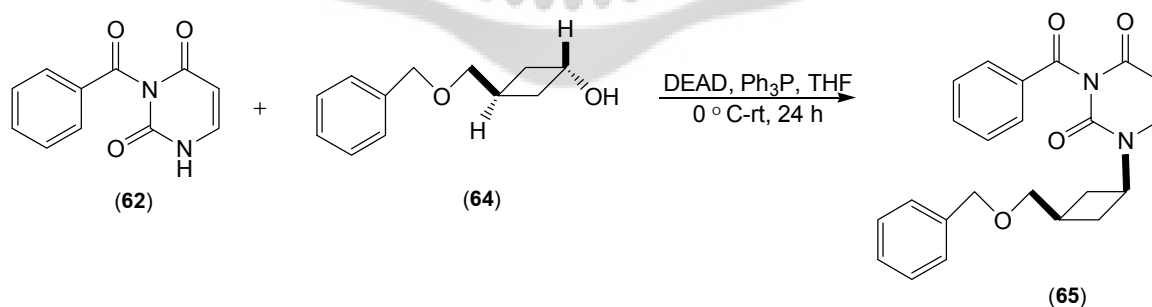
ซีมินอฟและคณะ (Semenov; et al. 2006: 1093-1101) ได้ศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์อนุพันธ์ acyclic และ macrocyclic ของ uracil ซึ่งมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและต้านเชื้อรา พบว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 6-methyluracil (**59**) กับ 1,6 –dibromohexane (**60**) ได้ผลิตภัณฑ์ 1,3-bis-(6-bromohexyl)-6-methyluracil (**61**) ดังภาพประกอบ 18



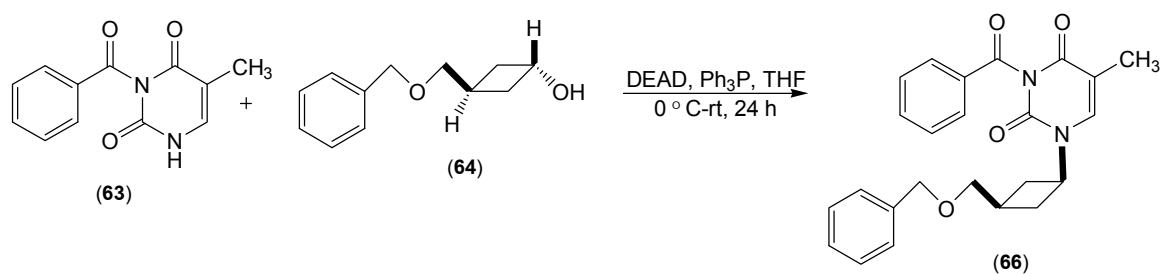
- i. Na, n-BuOH, reflux, 15h
- ii. Br(CH₂)₆Br(**60**), DMF, 50-60 °C, 10 h

ภาพประกอบ 18 ปฏิกิริยา alkylation ของ 6-methyluracil กับ 1,6 –dibromohexane

ฟรีเดนและคณะ (Frieden; et al. 1998: 2827-2832) ได้ทำการสังเคราะห์ 1-[*cis*-3-(hydroxymethyl)cyclobutyl]-uracil, -thymine และ cytosine พบว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 3-benzoyluracil (**62**) และ 3-benzoylthymine (**63**) กับ *trans*-(3-benzyloxymethyl)cyclobutan-1-ol (**64**) ได้ผลิตภัณฑ์ 3-benzoyl-1-[*cis*-3-(benzyloxymethyl)cyclobutyl]uracil (**65**) และ 3-benzoyl-1-[*cis*-3-(benzyloxymethyl)cyclobutyl]thymine (**66**) ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 19

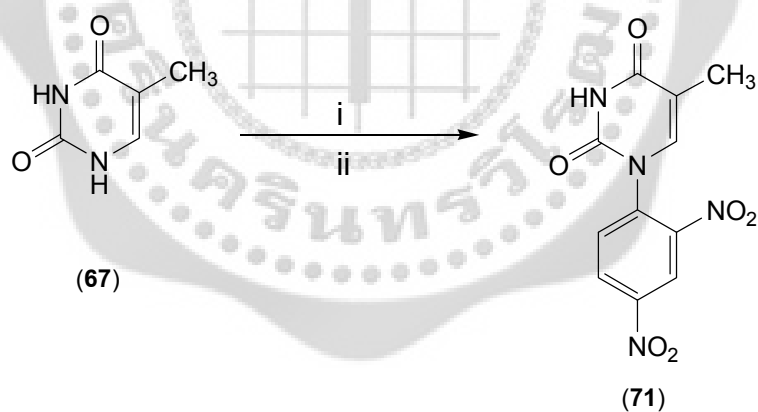


ภาพประกอบ 19 ปฏิกิริยา alkylation ของ 3-benzoyluracil กับ *trans*-(3-benzyloxymethyl)cyclobutan-1-ol



ภาพประกอบ 19 (ต่อ) ปฏิกิริยา alkylation ของ 3-benzoylthymine กับ *trans*-(3-benzyloxy methyl)cyclobutan-1-ol

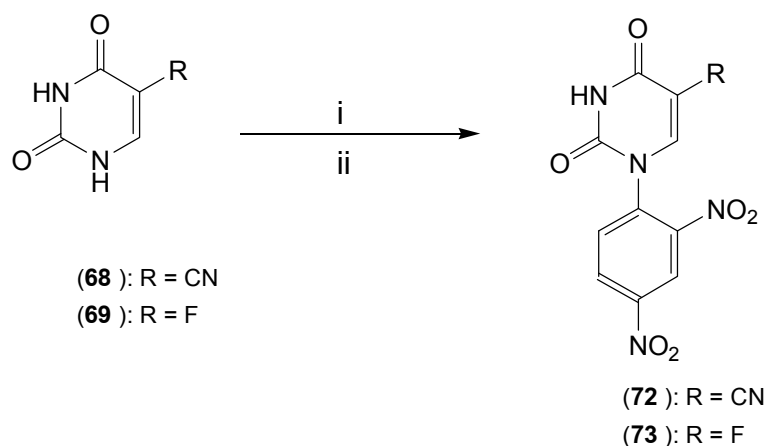
กอนเดลลาและคณะ (Gondela; et al. 2006: 4653-4657) ได้ศึกษาปฏิกิริยา arylation ของอนุพันธ์ uracil ได้แก่ 5-methyluracil (67), 5-cyanouracil (68), 5-fluorouracil (69) และกับ 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (70) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 5-methyl-1-(2,4-dinitrophenyl)uracil (71), 5-cyano-1-(2,4-dinitrophenyl)uracil (72) และ 5-fluoro-1-(2,4-dinitrophenyl)uracil (73) ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 20



i = DMSO.Et₃N, 50 °C, 15 min

ii = 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (70), 25 °C, 1 h

ภาพประกอบ 20 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-methyluracil กับ 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene

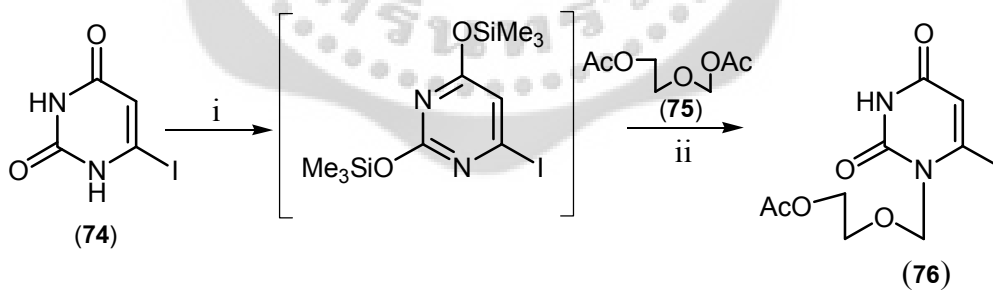


i = DMSO.K₂CO₃, 25 °C, 10 min

ii = 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (70), 1-2 h

ภาพประกอบ 20 (ต่อ) ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-cyanouracil และ 5-fluorouracil กับ 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene

คุณดูและคณะ (Kundu; et al. 1997: 2011-2018) ได้ศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 6-iodouracil (74) กับ (2-acetoxyethoxy)methyl acetate (75) พบว่าเกิด *N*-alkylation ได้ผลิตภัณฑ์ 1-(2-acetoxyethoxy)methyl-6-iodouracil (76) ดังภาพประกอบ 21

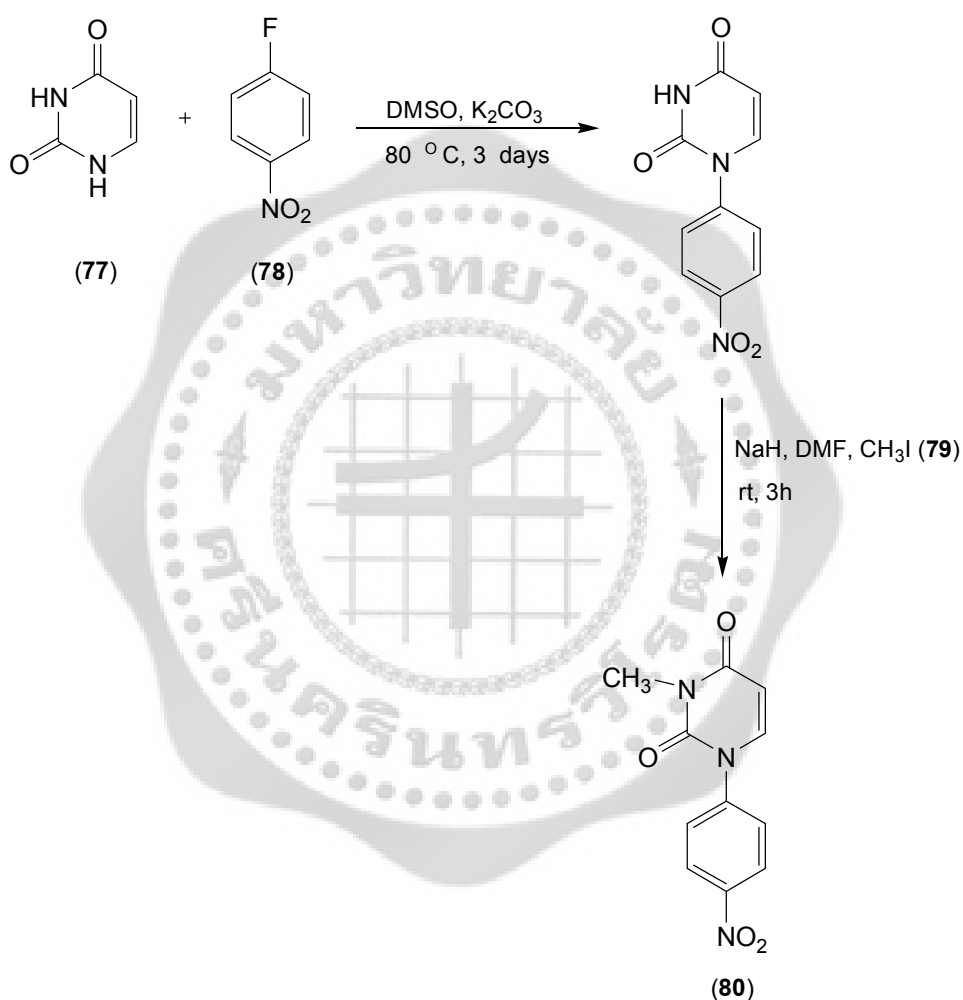


i) : HMDS , TMSCl , benzene , reflux , 4-6 h

ii) : 1,2-dichloroethane , SnCl₄ , rt , overnight

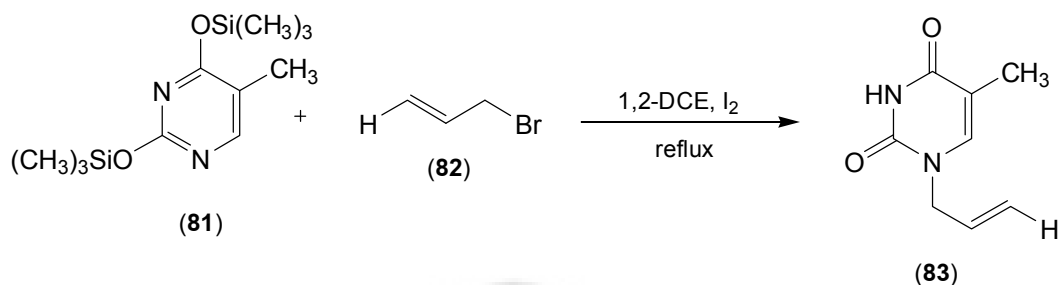
ภาพประกอบ 21 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ 6-iodouracil กับ (2-acetoxyethoxy)methyl acetate

กอนเตลาและคณะ(Gondela; et al. 2005: 2107-2112) ได้ศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2-(3-methyl-5-nitro-2,4-dione-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl)alkanoic acid และพบว่า มีบางขั้นตอนเกิดปฏิกิริยา alkylation ของ uracil (77) กับ 4-nitrofluorobenzene (78) และตามด้วยปฏิกิริยากับ methyl iodide (79) ตามลำดับ ได้ผลิตภัณฑ์ 3-methyl-1-(4-nitrophenyl)uracil (80) เกิดขึ้นดังภาพประกอบ 22



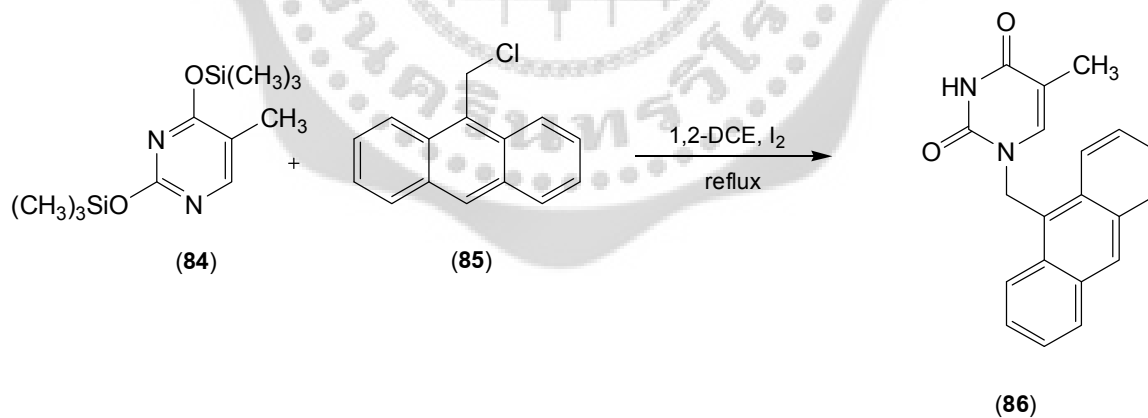
ภาพประกอบ 22 ปฏิกิริยา N-alkylation ของ uracil กับ 4-nitrofluorobenzene

มาลิกและคณะ(Malik; et al. 2005: 4009-4014)ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 2,4-bis(trimethylsiloxy)pyrimidine (**81**) กับ allyl bromide (**82**) พบว่าเกิดปฏิกิริยา *N*-alkylation ได้ผลิตภัณฑ์ 1-allyl-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**83**) ดังภาพประกอบ 23



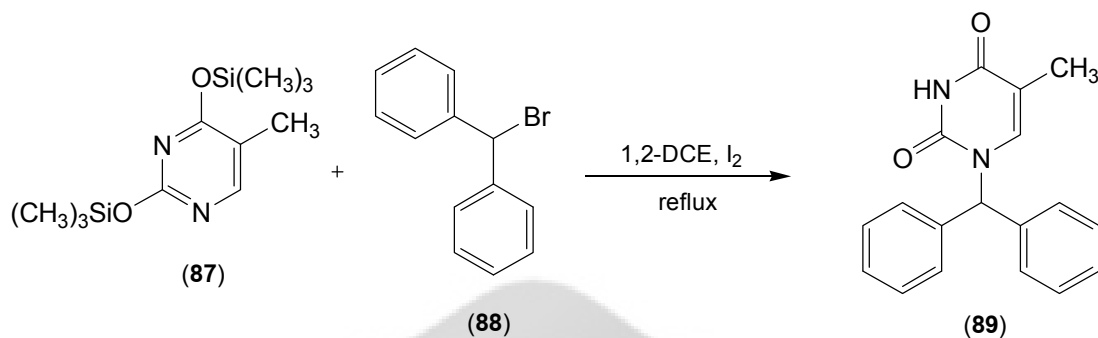
ภาพประกอบ 23 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ 2,4-bis(trimethylsiloxy)pyrimidine กับ allyl bromide

ในทำนองเดียวกันพบว่า 2,4-bis(trimethylsiloxy)pyrimidine (**84**) เกิดปฏิกิริยา alkylation กับ 9-anthracenylmethyl chloride (**85**) ได้ผลิตภัณฑ์ 1-anthracen-9-ylmethyl-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**86**) ดังภาพประกอบ 24



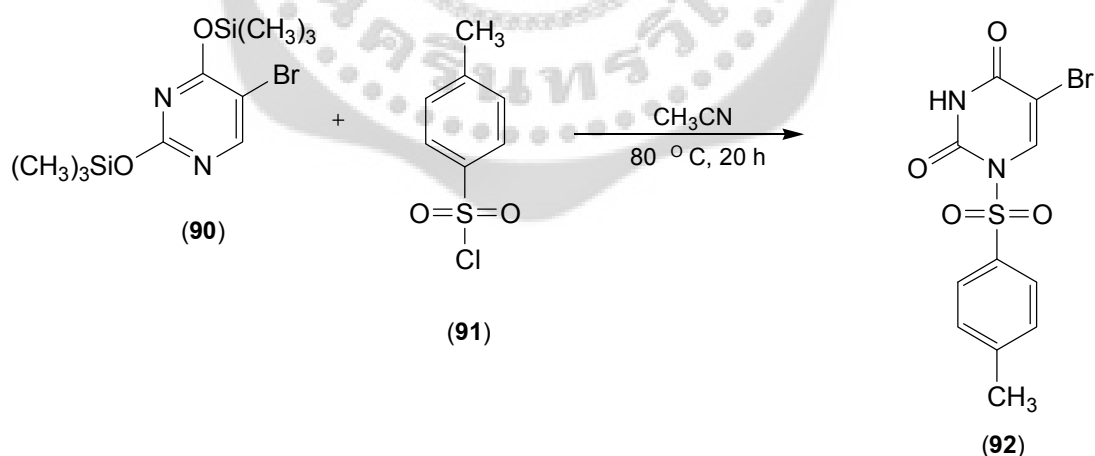
ภาพประกอบ 24 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ 2,4-bis(trimethylsiloxy)pyrimidine กับ 9-anthracenylmethyl chloride

และยังพบว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 2,4-bis(trimethyl)siloxy)pyrimidine (**87**) กับ diarylmethyl bromide (**88**) ได้ผลิตภัณฑ์ 1-benzhydryl-5-methyl-1*H*-pyrimidine-2,4-dione (**89**) ดังภาพประกอบ 25



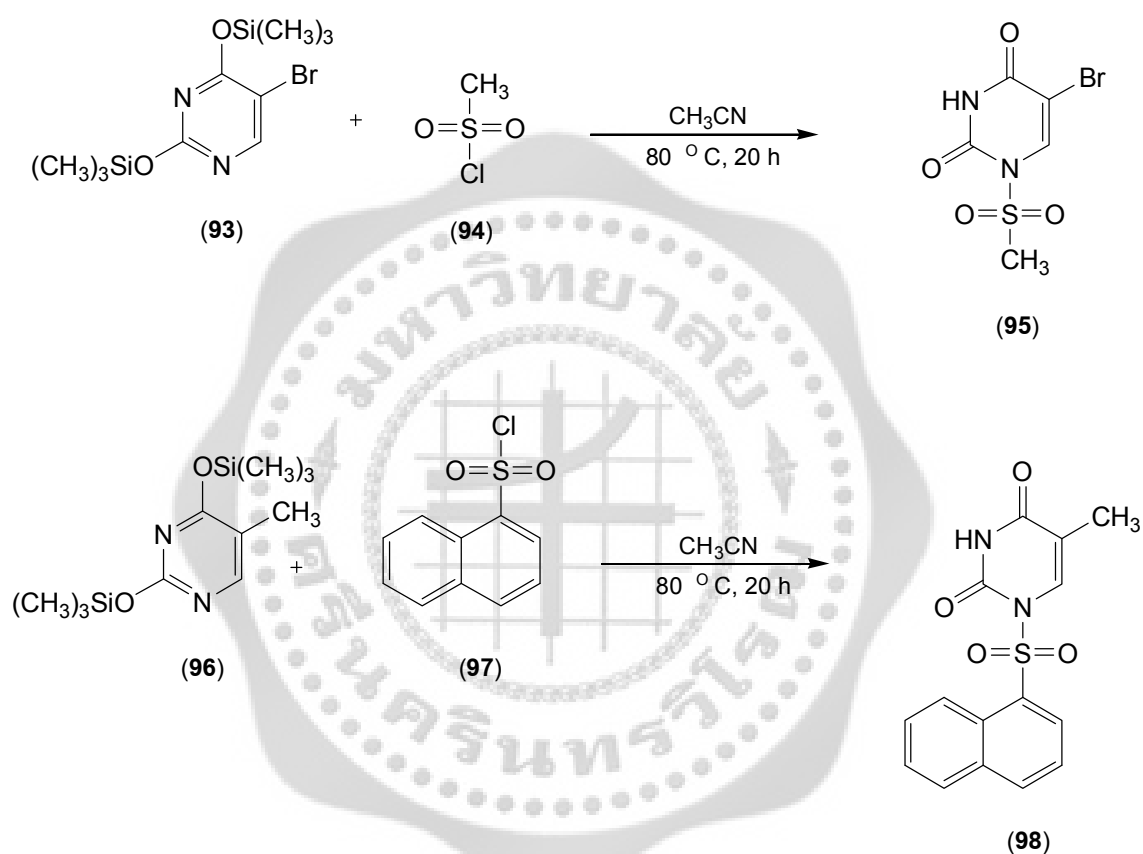
ภาพประกอบ 25 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ 2,4-bis(trimethyl)siloxy)pyrimidine กับ diaryl methyl bromide

วินแจเวคและคณะ(Visnjevac; et al. 2006: 86-92) ได้ศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารกลุ่มอนุพันธ์ *N*-sulfonylpyrimidine โดยใช้ปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์ 5-bromo uracil (**90**) กับ *p*-toluenesulfonyl chloride (**91**) ได้ผลิตภัณฑ์ 5-bromo-1-(*p*-toluenesulfonyl) uracil (**92**) ดังภาพประกอบ 26



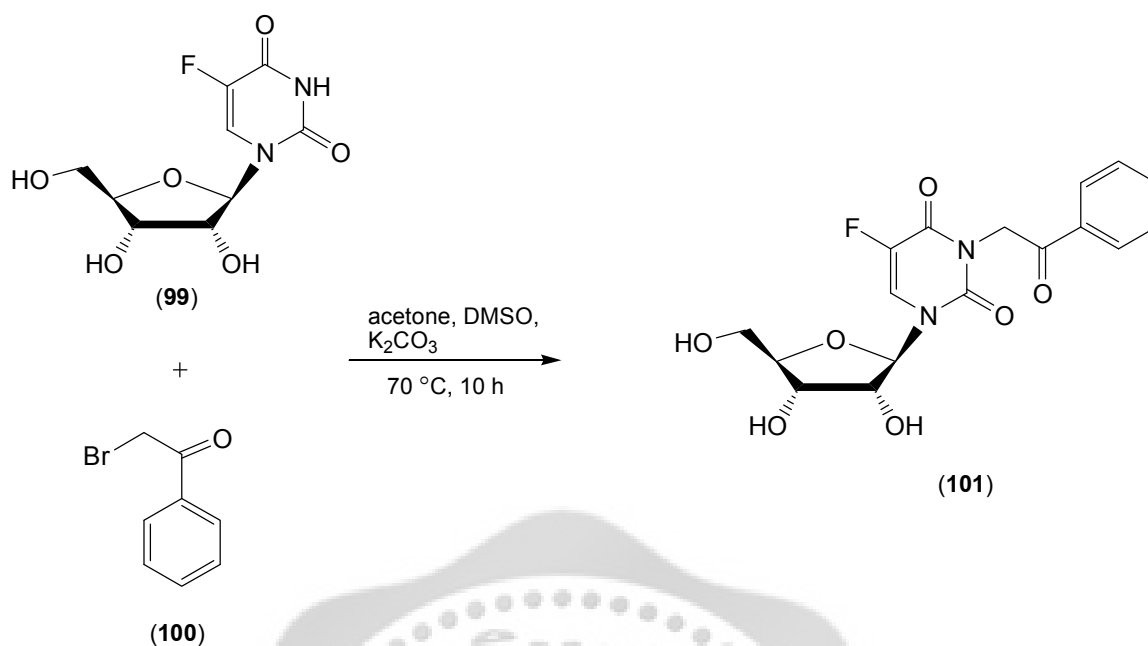
ภาพประกอบ 26 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ สารอนุพันธ์ 5-bromouracil กับ *p*-toluene sulfonyl chloride

วินแจแวกและคณะ (Visnjevac; et al. 2006: 86-92) ยังได้สังเคราะห์สารกลุ่มอนุพันธ์ *N*-sulfonylpyrimidine อื่นๆ เช่น ได้นำอนุพันธ์ uracil (93) มาทำปฏิกิริยา alkylation กับ methanesulfonyl chloride (94) ได้ผลิตภัณฑ์ (1-methanesulfonyl)uracil (95) และในทำนองเดียวกันพบว่าสารอนุพันธ์ thymine (96) ทำปฏิกิริยา alkylation กับ 1-naphthalenesulfonyl chloride (97) ได้ผลิตภัณฑ์ 1-(1-naphthylsulfonyl)thymine (98) ดังภาพประกอบ 27



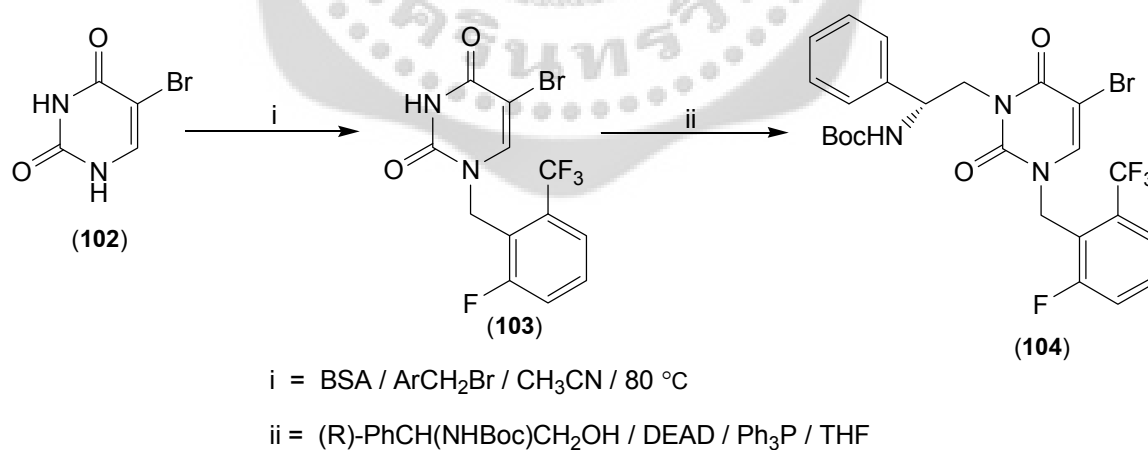
ภาพประกอบ 27 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของอนุพันธ์ uracil กับอนุพันธ์ sulfonyl chloride

ลีและคณะ (Le; et al. 2006: 6139-6142) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 5'-deoxy-5'-fluorouridine โดยอาศัยปฏิกิริยา alkylation ของ uridine (99) กับ phenacyl bromide (100) พบว่าได้ผลิตภัณฑ์คือ 3-(phenacyl)uridine (101) ดังภาพประกอบ 28



ภาพประกอบ 28 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ uridine กับ phenacyl bromide

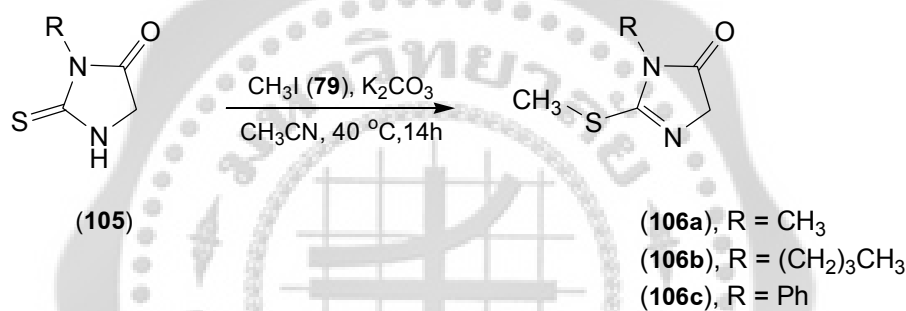
เกาและคณะ (Guo; et al. 2005: 2519-2522) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ uracil ที่มีฤทธิ์ต้าน gonadotropin-releasing hormone receptor ในการสังเคราะห์ต้องใช้ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ 5-bromouracil (102) กับ benzyl bromide พบว่าเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง N1 ได้สาร(103) ซึ่งทำปฏิกิริยาต่อไปกับ (R)-*N*-Boc-phenylglycinol ที่ตำแหน่ง N3 ได้ผลิตภัณฑ์ 1,3-dialkylated uracil (104) ดังภาพประกอบ 29



ภาพประกอบ 29 ปฏิกิริยา *N*-alkylation ของ 5-bromouracil กับอนุพันธ์ benzyl bromide และ (R)-*N*-Boc-phenylglycinol

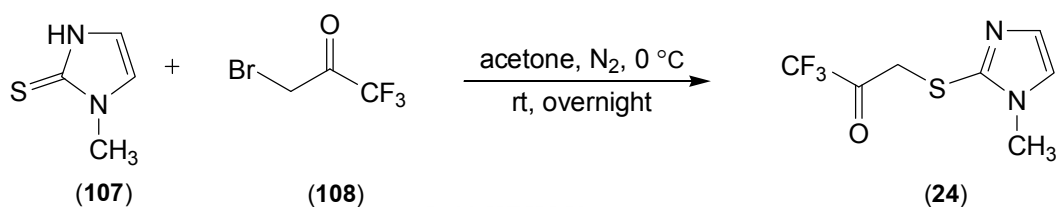
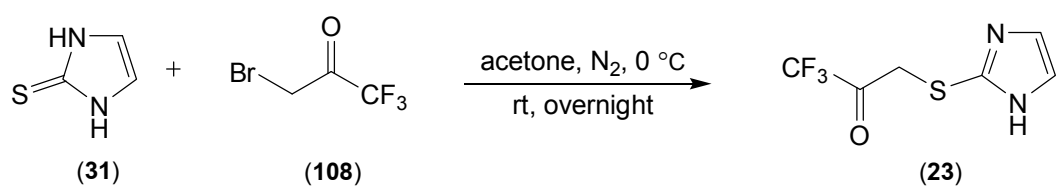
การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยา alkylation ของอนุพันธ์ imidazole

เซอร์โรเวียและคณะ (Chéroutier; et al. 2004: 867-875) ได้รายงานวิธีการใหม่ สำหรับการสังเคราะห์สาร 5-(imidazolidin-2-ylidene)-2-methylsulfanyl-3,5-dihydro-imidazol-4-ones พบว่าบางขั้นตอนของการสังเคราะห์ต้องใช้ปฏิกิริยา alkylation ของอนุพันธ์ thiohydantoin คือ 3-substituted-2-thioxo-imidazolin-4-ones (**105**) กับ methyl iodide (**79**) ได้ผลิตภัณฑ์ 3-methyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydroimidazol-4-one (**106a**), 3-butyl-2-methylsulfanyl-3,5-dihydroimidazol-4-one (**106b**) และ 2-methylsulfanyl-3-phenyl-3,5-dihydroimidazol-4-one (**106c**) ดังภาพประกอบ 30



ภาพประกอบ 30 ปฏิกิริยา S-alkylation ของ 3-substituted-2-thioxo-imidazolin-4-one กับ methyl iodide

เซอร์เครกและคณะ (Székács; et al. 1990: 325-332) ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione (**31**) และ 1-methyl-2-imidazolidinethione (**107**) กับ 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanone (**108**) พบว่าเกิดผลิตภัณฑ์ S-alkylation ได้ 3-(2-imidazolyl thio)-1,1,1-trifluoro-2-propanone (**23**) และ 3-(2-[1-methylimidazolylthio])-1,1,1-trifluoro-2-propanone (**24**) ตามลำดับ และพบว่าสารอนุพันธ์ 2-thioimidazole **23** และ **24** มีฤทธิ์ยับยั้ง esterolytic enzymes ดังภาพประกอบ 31

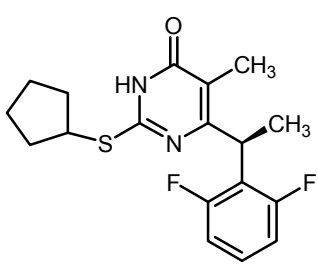
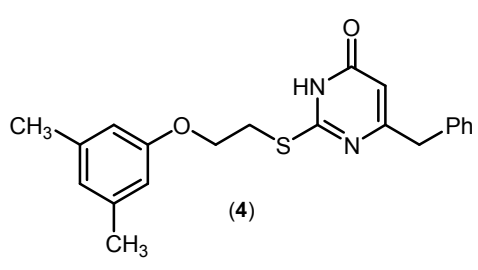
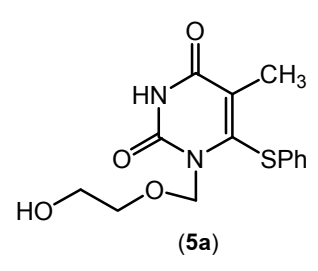


ภาพประกอบ 31 ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione กับ 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propanone

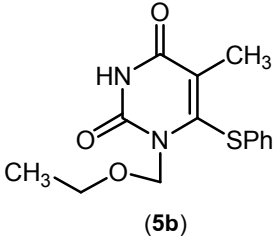
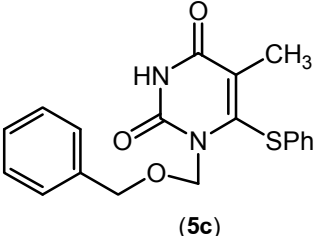
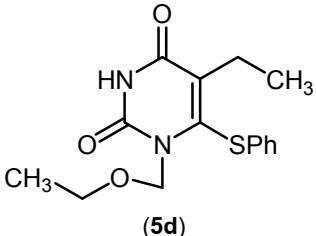
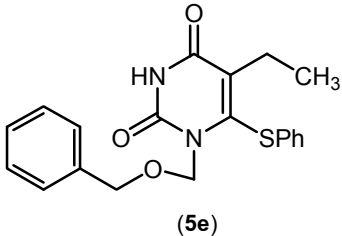
การวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole

จากที่ได้กล่าวแล้วข้างต้นว่าอนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายและอาจสรุปได้ดังตาราง 1

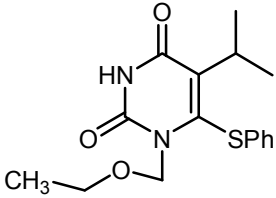
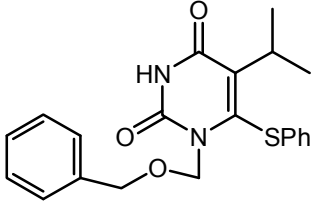
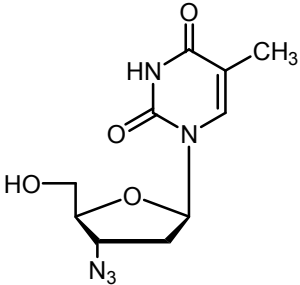
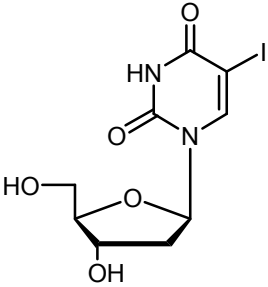
ตาราง 1 ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอนุพันธ์ pyrimidine และ imidazole

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (3)	- มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.002$ μM	- (Novikov; et al. 2004: 37-42)
 (4)	- มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 1.3$ μM - มีค่า $TC_{50} = 72.9$ μM - มีค่า $TC_{50} / EC_{50} = 58.0$ μM	- (Novikov; et al. 2004: 37-42)
 (5a)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 7.0$ μM - มีค่า $CC_{50} = 740$ μM	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)

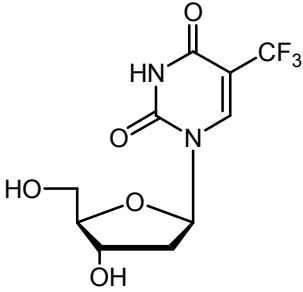
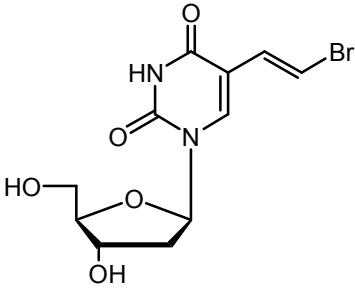
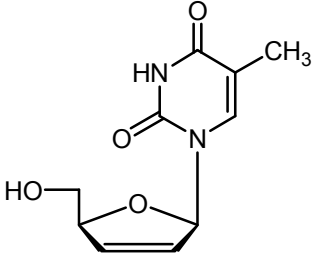
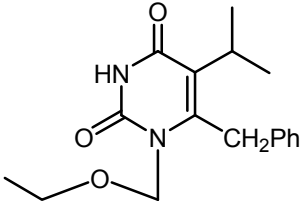
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (5b)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.33 \mu\text{M}$ - มีค่า $CC_{50} = 231 \mu\text{M}$	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)
 (5c)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.088 \mu\text{M}$ - มีค่า $CC_{50} = 95 \mu\text{M}$	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)
 (5d)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.019 \mu\text{M}$ - มีค่า $CC_{50} = 161 \mu\text{M}$	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)
 (5e)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.0059 \mu\text{M}$ - มีค่า $CC_{50} = 34 \mu\text{M}$	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)

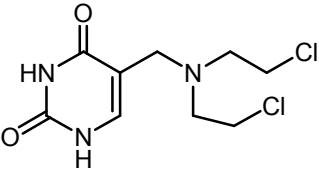
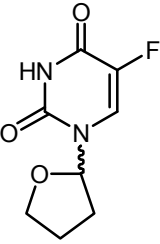
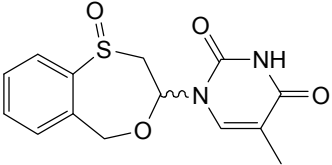
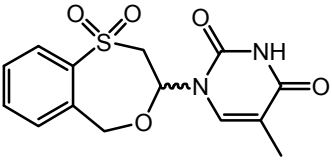
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (5f)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.012 \mu\text{M}$ - มีค่า $CC_{50} = 106 \mu\text{M}$	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)
 (5g)	- ฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - มีค่า $EC_{50} = 0.0027 \mu\text{M}$ - มีค่า $CC_{50} = 20 \mu\text{M}$	- (Tanaka; et al. 1992: 4713-4719)
 (7)	- เป็นยาต้านไวรัสชนิด NRTIs - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - ใช้กิน 600 mg/day	- (Clercq. 2004: 115-133)
 (8)	- เป็นยาต้านไวรัสชนิด NRTIs - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV-1,-2 - มีฤทธิ์ต้านไวรัส VZV - ยาหยอดตา (0.1%) - ใช้ในรูปครีม	- (Clercq. 2004: 115-133)

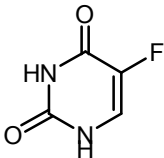
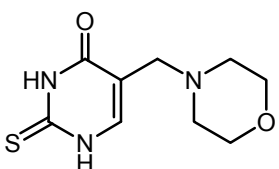
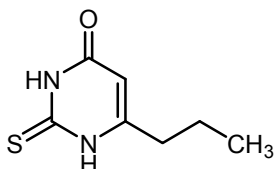
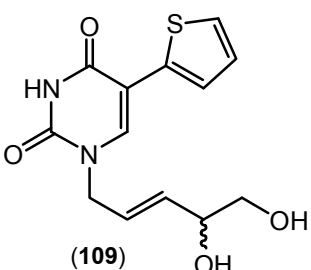
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (9)	- เป็นยาต้านไวรัสชนิด NRTIs - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV-1,-2 - มีฤทธิ์ต้านไวรัส VZV - ยาหยอดตา (1%) - ใช้ในรูปครีม	- (Clercq. 2004: 115-133)
 (10)	- เป็นยาต้านไวรัสชนิด NRTIs - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV-1 - มีฤทธิ์ต้านไวรัส VZV - ยาหยอดตา (0.1-0.5%) - ใช้ในรูปครีม (5%)	- (Clercq. 2004: 115-133)
 (11)	- เป็นยาต้านไวรัสชนิด NRTIs - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1,-2 - ใช้กิน 80 mg/day	- (Clercq. 2004: 115-133)
 (12)	- เป็นยาต้านไวรัสชนิด NNRTIs - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 - ใช้กิน 1000 mg/day	- (Clercq. 2004: 115-133)

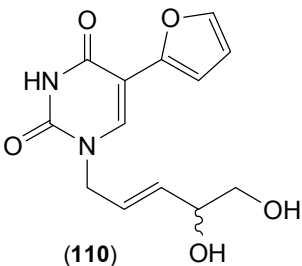
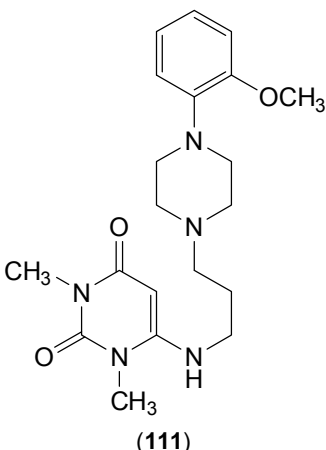
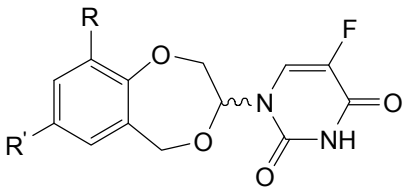
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (13)	- มีฤทธิ์ต้านมะเร็งชนิด KB Cell - เมื่อใช้ปริมาณ 1 $\mu\text{g/mL}$, 72-h - ยับยั้งการเจริญของ KB cell ได้ 42 % - ถ้าปริมาณ > 10 $\mu\text{g/mL}$ จะแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ดี	- (Fabrissin; et al. 1976: 639-642)
 (14)	- เป็น Prodrug ของ 5-FU - มีฤทธิ์ยับยั้ง MCF-7 cell line ที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม	- (Núñez; et al. 2005: 10363 -10369)
 (15a)	- มีฤทธิ์ยับยั้ง MCF-7 cell line ที่ทำให้เกิดมะเร็งเต้านม - มีค่า $\text{IC}_{50} = 30.05 \pm 71 \mu\text{M}$	- (Núñez; et al. 2005: 10363-10369)
 (15b)	- มีค่า $\text{IC}_{50} = 12.74 \pm 4.79 \mu\text{M}$	- (Núñez; et al. 2005: 10363-10369)

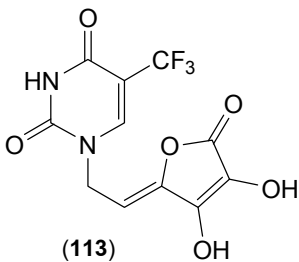
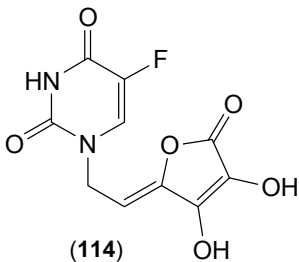
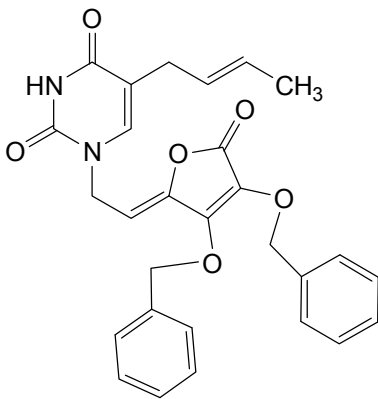
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (16)	- มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง	- (Zenker. 1990: 757 -783)
 (17)	- มีฤทธิ์ยับยั้งเมทาบอลิซึมของ thymine	- (Kamalakaran; Venkappayya; & Balasubramanian. 2002: 3381-3390)
 (18)	- มีฤทธิ์ต้านไทโรยด์ - ใช้ 50 to 200 mg/day	- (Wolf; & Marks. 2002: 83-94)
 (109)	- มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 EC ₅₀ = 3.9 μM - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV-1 EC ₅₀ = 8.8 μM - Toxicity (IC ₅₀) ต่อ PBM cells = 13.4 μM CEM cells = 6.6 μM VERO cells = 4.9 μM	- (Amblard; et al. 2004 : 537-544)

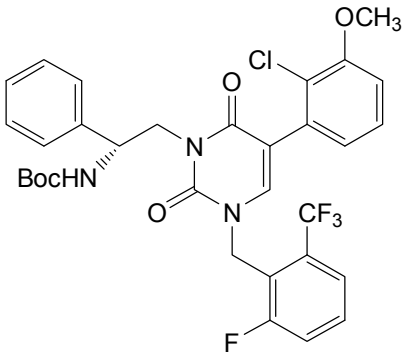
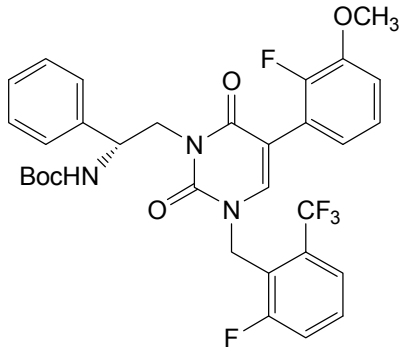
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (110)	- มีฤทธิ์ต้านไวรัส HIV-1 EC₅₀ = 10.1 μM - มีฤทธิ์ต้านไวรัส HSV-1 EC₅₀ = 12.2 μM - Toxicity (IC₅₀) ต่อ PBM cells = 20.5 μM CEM cells = 16.8 μM VERO cells = 27.6 μM	- (Amblard; et al. 2004: 537-544)
 (111)	- มีฤทธิ์ antihypertension - antagonist d₁- adrenoceptor - ใช้สำหรับทางเดินปัสสาวะตีบ - ในสำหรับ benign prostate hyperplasia	- (Jain ; et al. 2006: 793-803)
 (112a); R = H, R' = H (112b); R = H, R' = OCH₃ (112c); R = OCH₃, R' = H	- มีฤทธิ์เป็น antiproliferative agent ต่อ MCF-7 human breast cancer cell line (112a), IC₅₀ = 7.00±0.61 μM (112b), IC₅₀ = 4.50±0.33 μM (112c), IC₅₀ = 22.0±0.93 μM	- (Nunez; et al. 2006: 11724-11733)

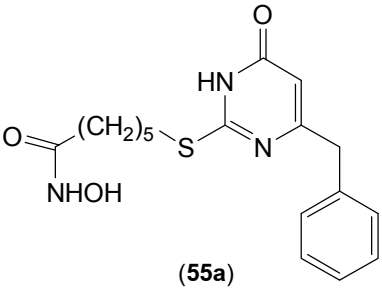
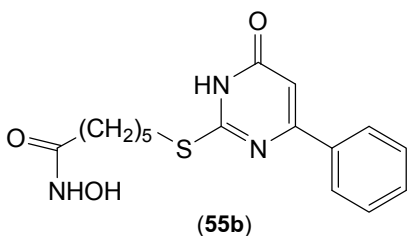
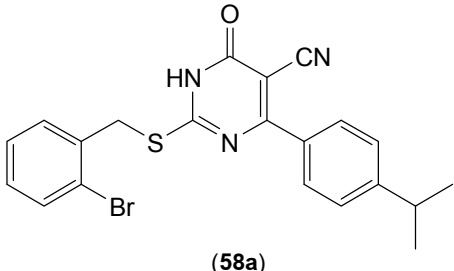
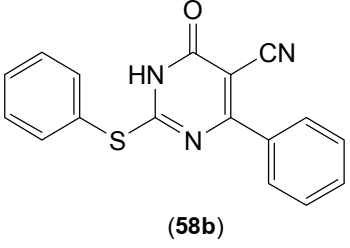
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (113)	- มีฤทธิ์ต้าน malignant tumour cell line ได้แก่ - HeLa cells; IC_{50} = 5.6 μM - MCF-7 cells; IC_{50} = 8.8 μM - MiaPaCa-2 cells; IC_{50} = 12.8 μM - Hep-2 cells; IC_{50} = 5.6 μM - SW620 cells; IC_{50} = 8.8 μM - WI38 cells; IC_{50} = 11.6 μM	- (Gazivoda; etal. 2004: 131-139)
 (114)	- มีฤทธิ์ยับยั้ง murine leukaemia (L1210) cell - IC_{50} = 5.2 μM - WI38; IC_{50} = 42.6 μM	- (Gazivoda; etal. 2004: 131-139)
 (115)	- มีฤทธิ์ต้าน malignant tumour cell line ได้แก่ - L1210 cells; IC_{50} = 0.47 μM - Molt 4/C8 cells; IC_{50} = 0.78 μM - CEM cells; IC_{50} = 5.6 μM - HeLa cells; IC_{50} = 0.2 μM - MCF-7 cells; IC_{50} = 0.2 μM - MiaPaCa-2 cells; IC_{50} = 0.5 μM - Hep-2 cells; IC_{50} = 0.7 μM	- (Gazivada; etal. 2006: 749 – 758)

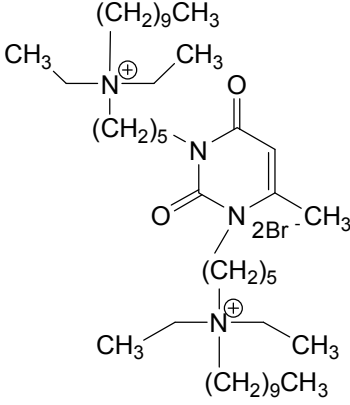
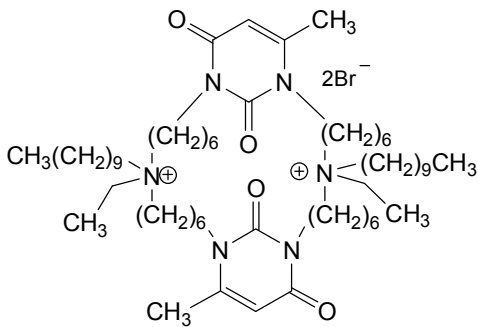
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
	- SW 620 cells; IC_{50} = 0.3 μ M - WI38 cells; IC_{50} = 0.2 μ M	
 (116)	- มีฤทธิ์ต้าน Gonadotro pin-releaseing hormone (GnRH) - มีค่า IC_{50} = 0.53 nM	- (Guo; et al. 2005: 2519-2522)
 (117)	- มีฤทธิ์ต้าน Gonadotro pin-releaseing hormone (GnRH) - มีค่า IC_{50} = 7.2 nM	- (Guo; et al. 2005: 2519-2522)

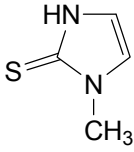
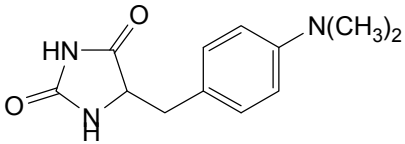
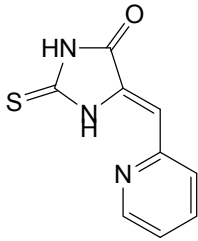
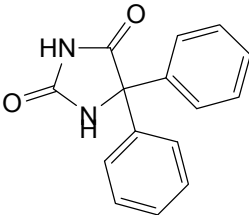
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (55a)	- มีฤทธิ์ยับยั้ง HDAC (IC₅₀) ดังนี้ - HD2 = 18 nM - HD1-B = 18 nM - HD1-A = 29 nM	- (Mai; et al. 2005: 4656-4661)
 (55b)	- มีฤทธิ์ยับยั้ง HDAC (IC₅₀) ดังนี้ - HD2 = 12 nM - HD1-B = 19 nM - HD1-A = 6 nM	- (Mai; et al. 2005: 4656-4661)
 (58a)	- มีฤทธิ์ยับยั้ง anti-HCV - IC₅₀ = 3.8 μM	- (Ding; et al. 2006: 26-38)
 (58b)	- มีฤทธิ์ยับยั้ง anti-HCV - IC₅₀ = 27 μM	- (Ding; et al. 2006: 26-38)

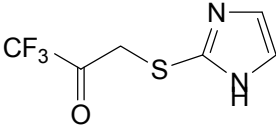
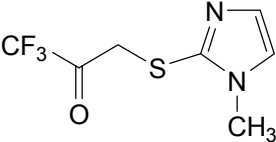
ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (118)	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด <i>Bacillus subtilis</i> - MBC = 4000 µg/mL - Time = 240 min - มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ชนิด <i>A. niger</i> - MFC = 125 µg/mL - Time = 180 min <i>T. mentagrophytes</i> - MFC = 62.5 µg/mL - Time = 180 min <i>C. albicans</i> - MFC = 65 µg/mL - Time = 180 min	(Semenov; et al. 2006: 1093-1101)
 (119)	- มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย ชนิด <i>Bacillus subtilis</i> - MBC = 900 µg/mL - Time = 120 min - มีฤทธิ์ต้านเชื้อรา ชนิด <i>A. niger</i> - MFC = 500 µg/mL - Time = 90 min	(Semenov; et al. 2006: 1093-1101)

ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (19)	- มีฤทธิ์ต้านไทโรยด์ - ใช้ 50 to 800 mg/day	- (Roy; Nethaji; & Mugesh. 2004: 2712 - 2713)
 (20)	- ฤทธิ์ต้านอาการซึมเศร้า - มีค่า $ED_{50} = 17$ mg/ kg	- (Wessels; Schwan; & Pong. 1980: 1102-1104)
 (21)	- มีฤทธิ์ต้านอาการชัก	- (Lewis. 1912: 347)
 (22)	- มีฤทธิ์ต้านอาการชัก - ใช้ 3 to 10 mg/kg/day	- (Mehta; & Djuguid. 1981: 465-468)

ตาราง 1 (ต่อ)

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
 (23)	- มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ juvenile hormone esterase - มีค่า $I_{50} = 3.24 \times 10^{-4} \text{ M}$	- (Székács; et al. 1990: 325-332)
 (24)	- มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ juvenile hormone esterase - มีค่า $I_{50} = 1.35 \times 10^{-4} \text{ M}$	- (Székács; et al. 1990: 325-332)

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

อุปกรณ์/เครื่องมือและสารเคมี

วัสดุและสารเคมี

- | | |
|---|--|
| 1. 5-Iodouracil | 10. 1-Bromoadamantane |
| 2. 5-(Hydroxymethyl)uracil | 11. Benzyl bromide |
| 3. 2-Thiouracil | 12. 2-Bromoethanol |
| 4. Hydantoin | 13. Bromomethyl-cyclohexane |
| 5. Thiohydantoin | 14. 1-Butyl bromide |
| 6. 2-Imidazolidinethione | 15. 2-Butyl bromide |
| 7. Potassium carbonate | 16. <i>tert</i> -Butyl bromide |
| 8. Triethylamine | 17. Methanol (Analytical grade ; Fluka) |
| 9. 6-Propylthiouracil | 18. Ethanol (Analytical grade; Fluka) |
| 19. <i>N,N</i> -dimethylformamide (Analytical grade ; Fluka) | |
| 20. Dimethyl sulfoxide (Analytical grade ; Fluka) | |
| 21. Acetonitrile (Analytical grade ; Fluka) | |
| 22. Acetone (Analytical grade ; Fluka) | |
| 23. Sodium sulfate (Anhydrous) | |
| 24. Calcium chloride (Anhydrous) | |
| 25. ตัวทำละลายอินทรีย์ (ทำให้บริสุทธิ์โดยการกลั่น) | |
| 26. สารดูดซับ | |

Silica gel สำหรับ Column Chromatography

- Silica gel (< 0.063-0.200 mm , Merck : 1.07734)

Silica gel สำหรับ Chromatotron

- Silca gel (<0.045 mm , Merck : 1.07749)

Silica gel สำหรับ TLC (Merck : 1.07730)

อุปกรณ์และเครื่องมือ

1. เครื่องหาจุดหลอมเหลว (Griffin)
2. หลอดกำเนิดแสงอัลตราไวโอเลตที่มีความยาวคลื่น 254 และ 356 นาโนเมตร (Spectroline[®] Model CM-10)
3. Glass drying oven (Buchi B-580)
4. Chromatotron (Alltech 04G)
5. Fourier Transform Infrared Spectrophotometer (Perkin Elmer FT-IR Spectrum Bx)
6. Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer (Bruker Avance 300)
7. Mass Spectrometer (Finnigan MAT 90 & Thermofinnigan LCQ Advantage)

การทดลอง

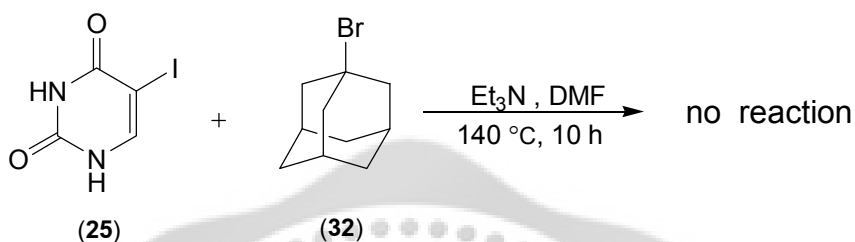
ในการทดลองแบ่งออกเป็น 3 ตอนดังนี้

1. การศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์พรีมีดินและอิมิดาโซลกับ alkylating agent ชนิดต่างๆ
2. การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ใช้สารสังเคราะห์ 11 ชนิดได้แก่ สาร **120, 122, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133 และ 135**
 - 2.1 การทดสอบฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งชนิดเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี HuCCA-1 และเซลล์มะเร็งเยื่อช่องปาก KB cell (ศึกษาที่ห้องปฏิบัติการสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์)
 - 2.2 ทดสอบฤทธิ์ต้านจุลชีพ (ศึกษาที่ภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล)
3. การศึกษาโครงสร้างของสารที่ได้จากการสังเคราะห์

1. การศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์พิริมิดีนและอิมิดาโซลกับ alkylating agent ชนิดต่างๆ

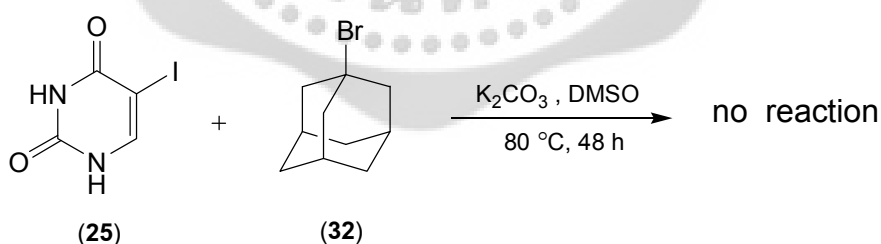
ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ 1-bromoadamantane (32)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



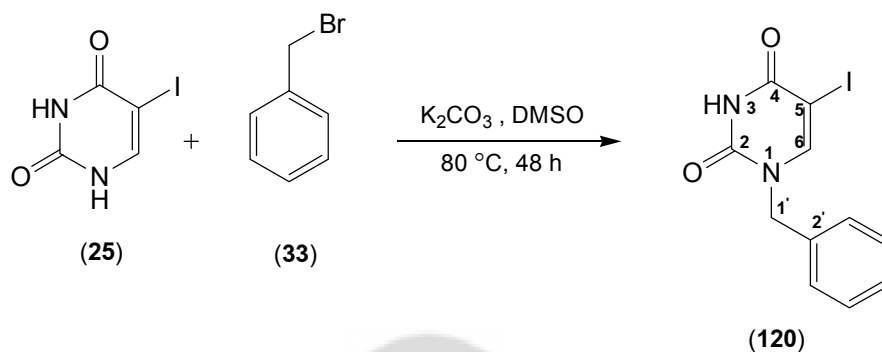
ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL หลังจากนั้นค่อยๆ หยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที ต่อมาเติมสารละลายของ 1-bromoadamantane (32) 0.430 g (2 mmol) ที่ละลายในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 2 mL แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140°C ตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ช.ม. ประมาณ 10 ช.ม. ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.138 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ 80°C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆ หยดสารละลายของ 1-bromoadamantane (32) 0.43 g (2 mmol) ที่ละลายในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 2 mL ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80°C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง จากนั้นทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ benzyl bromide (33)



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.138 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด benzyl bromide (33) 0.342 g (2 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังกล่าวให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำสารที่ได้จากปฏิกิริยาเทลงในน้ำเย็น (0 °C) 100 mL จากนั้นทำการกรองและเก็บเฉพาะส่วนของแข็งสีขาวอมส้ม (0.2441 g) นำมาทำให้แห้งและทำการแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 20 g) ชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 :8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (120) และนำมาตกผลึกใน methanol ได้ผลึกใสไม่มีสี (0.0751 g , 11.44 %)

1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (120)

m.p. : 209-210 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3112, 3011, 1714, 1669 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

5.01 (s, 2H, H-1')

7.30-7.42 (m, 5H, ArH)

8.17 (s, 1H, H-6)

10.46 (br, 1H, N-3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

50.86(C-1'), 67.17(C-5), 136.63(C-2'), 149.48(C-6), 150.79(C-2), 160.28(C-4),

127.88, 127.97, 128.73 (Ar-C)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

329($M^+ + 1$, 5.82), 328(M^+ , 48.13), 91(100.00)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_9IN_2O_2 + H$: 328.9781

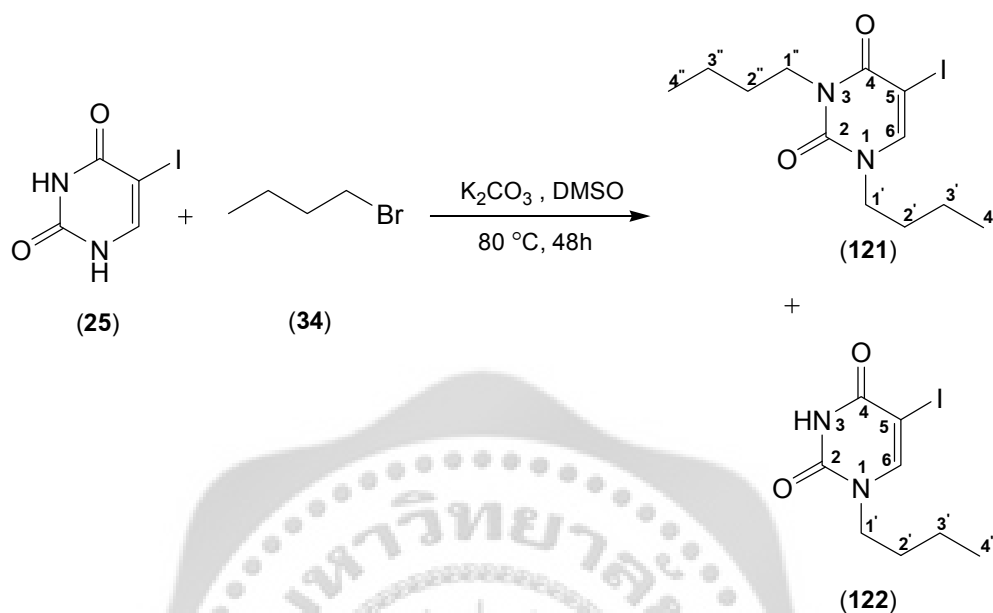
Found : 328.9791

Anal. Calcd for $C_{11}H_9IN_2O_2$: C 40.27 % ; H 2.76 % ; N 8.54 %

Found : C 40.86 % ; H 2.43 % ; N 8.52 %



ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ 1-butyl bromide (34)



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.138 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 1-butyl bromide (34) 0.274 g (2 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำเย็นลงไป 50 mL และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย ethyl acetate (3 x 30 mL) แยกเก็บชั้นของสารละลาย ethyl acetate นำมาเติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate คนสารละลายและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารองเก็บชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายและได้ของแข็ง ซึ่งนำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 10 g) ชะคอลัมน์ด้วย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์ 2 ชนิดคือ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (121) และ 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (122) นำ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (121) มาตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้ของแข็งสีน้ำตาลอ่อน (0.0467 g, 6.67 %) และตกผลึก 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (122) ด้วย dichloromethane / methanol ได้ของแข็งใสไม่มีสี (0.1647 g, 28.01 %)

1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (121)

m.p. : $70\text{--}71\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3051, 1698, 1651, 594 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.93-1.01 (m, 6H, H-4', H-4'')

1.32-1.44 (m, 4H, H-3', H-3'')

1.57-1.74 (m, 4H, H-2', H-2'')

3.76 (t, 2H, J = 7.4 Hz, H-1')

4.00 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-1'')

7.6 (s, 1H, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

13.57(C-4''), 13.69(C-4'), 19.68(C-3''), 20.13(C-3'), 29.50(C-2''), 31.20(C-2'), 42.88(C-1''), 49.89(C-1'), 67.57(C-5), 146.74(C-6), 150.97(C-2), 160.05 (C-4)

Mass Spectrum (EI): m/z (% relative intensity)

351($M^+ + 1$, 20.33), 350(M^+ , 69.42), 333(100.00), 308(32.97), 293(58.48), 252(72.27), 238 (30.76)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 350.2018

Found : 351.0567

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: C 41.16 % ; H 5.47 % ; N 8.00 %

Found : C 42.05 % ; H 5.53 % ; N 9.17 %

1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (122)

m.p. : 175-176 $^{\circ}\text{C}$

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3022, 2949, 1667, 1606 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-4')

1.35 (sextet, 2H, J = 7.2 Hz, H-3')

1.66 (quintet, 2H, J = 7.5 Hz, H-2')

3.73 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-1')

7.59 (s, 1H, H-6)

8.86 (br, 1H, NH-3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

13.58(C-4'), 19.62(C-3'), 31.19(C-2'), 48.98(C-1'), 67.46(C-5), 148.87(C-6),
150.34(C-2), 160.31(C-4)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

295($M^+ + 1$, 10.97), 294(M^+ , 100.00), 238(97.07), 167(46.60)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 294.9938

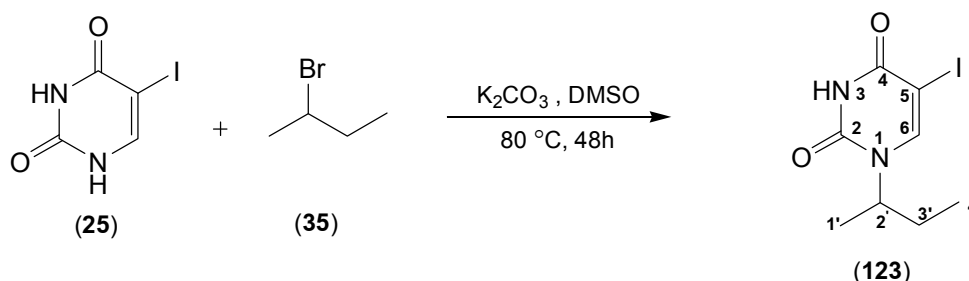
Found : 294.9940

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$: C 32.67 % ; H 3.77 % ; N 9.53 %

Found : C 32.81 % ; H 3.96 % ; N 9.48 %



ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ 2-butyl bromide (35)



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 2.38 g (10 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 1.382 g (10 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่ อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 2-butyl bromide (35) 1.372 g (10 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังกล่าวให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง เติมน้ำเย็นลงไป 50 mL และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย dichloromethane (3 x 50 mL) แยกเก็บชั้นของสารละลาย dichloromethane เติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate ลงไป คน สารละลายและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารองเก็บชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายออก ได้สารผสมของผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดใสสีเหลืองอ่อน นำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 20 g) ชะคอลัมน์ด้วย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123) มีลักษณะเป็นของแข็งใสไม่มีสี (0.18 g, 6.12 %) และนำมาตกผลึกใน methanol

1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123)

m.p. : 194-195 °C

IR(KBr) : ν_{max} 3159, 3034, 2962, 1716, 1654, 1599, 612 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.9 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4')

1.31 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-1')

1.57-1.68 (m, 2H, H-3')

4.59 (sextet, 1H, $J = 6.9$ Hz H-2')

7.53 (s, 1H, H-6)

8.73 (br, 1H, NH-3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

10.52(C-4), 19.64(C-1), 28.69(C-3), 53.78 (C-2), 67.87(C-5), 145.21(C-6),
150.61(C-2), 159.67(C-4)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}$: 294.9938

Found : 294.9941

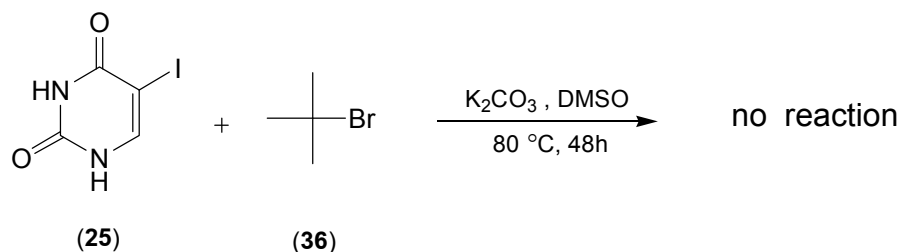
Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2$: C 32.67 % ; H 3.77 % ; N 9.53 %

Found : C 33.04 % ; H 3.78 % ; N 9.91 %



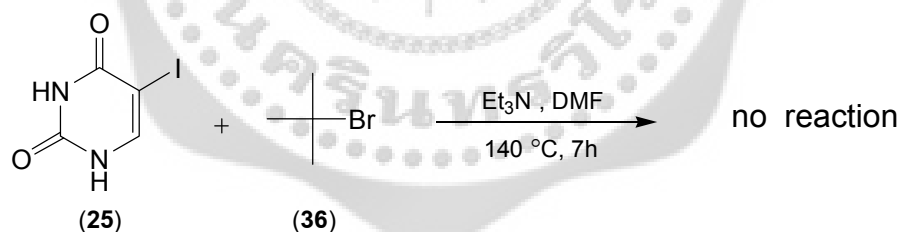
ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ *tert*-butyl bromide (36)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.138 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยดสาร *tert*-butyl bromide (36) 0.1852 g (2 mmol) ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง

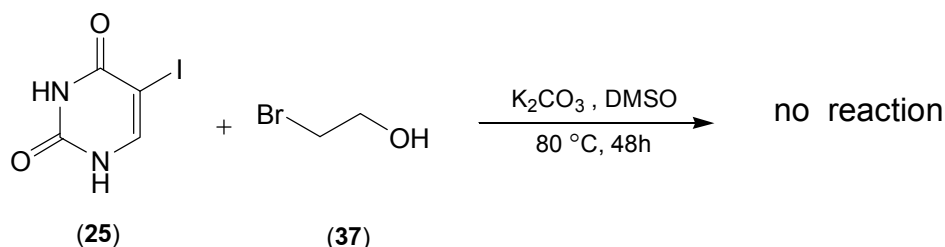
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL หลังจากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที ต่อมาทำการเติม *tert*-butyl bromide (36) 0.1852 g (2 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชม. ประมาณ 7 ชม. ปรากฏว่า ปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

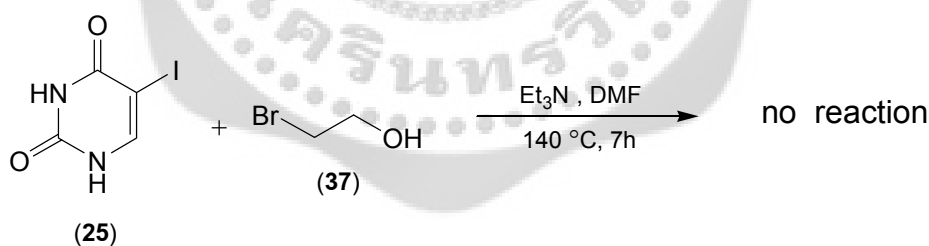
ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ 2-bromoethanol (37)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



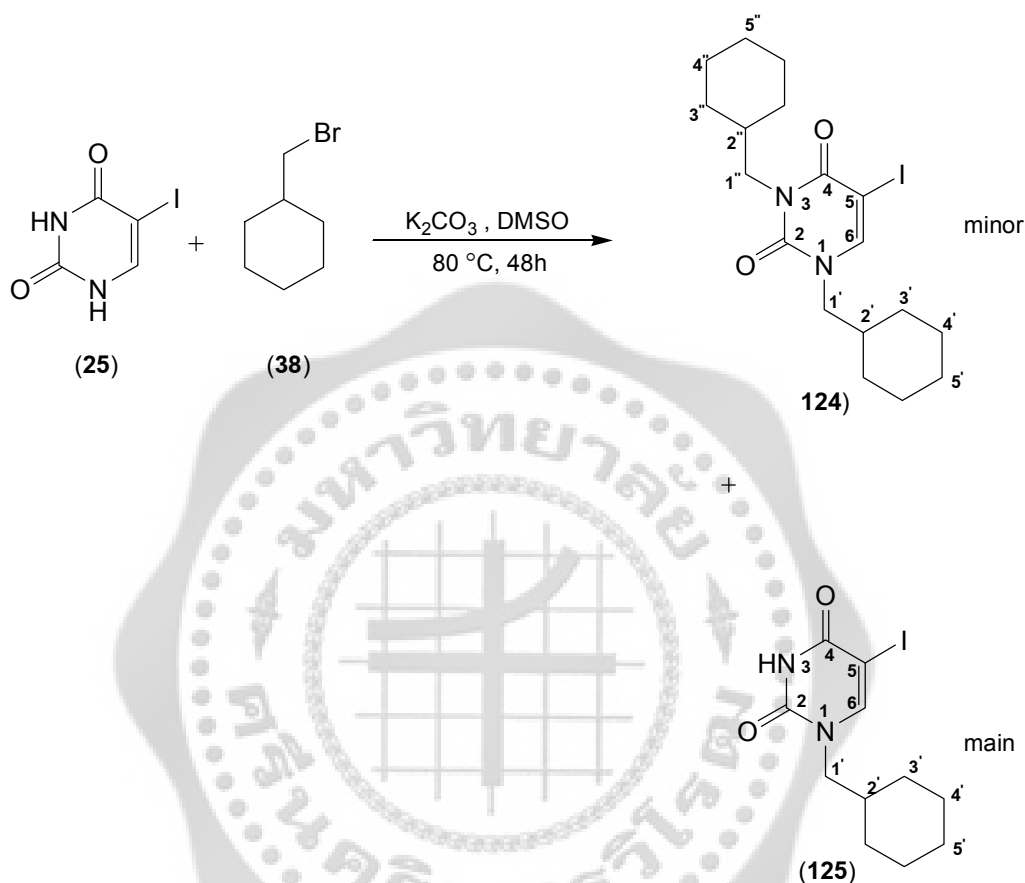
ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.138 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยดสาร 2-bromoethanol (37) 0.249 g (2 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL หลังจากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที ต่อมาทำการเติม 2-bromoethanol (37) 0.249 g (2 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ช.ม. ประมาณ 7 ช.ม. ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

ปฏิกิริยาของ 5-iodouracil (25) กับ (bromomethyl)cyclohexane (38)



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-iodouracil (25) 0.476 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 5 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.138 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่ อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด (bromomethyl)cyclohexane (38) 0.354 g (2 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำ การตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่ อุณหภูมิห้อง เติมน้ำเย็นลงไป 50 mL และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย ethyl acetate (3 x 30 mL) แยกเก็บชั้นของสารละลาย ethyl acetate นำมาเติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate คนสารละลายและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารอง เก็บชั้นสารละลาย ไประเหยตัวทำละลายออก ได้ของเหลวหนืดใสสีน้ำตาลอมแดง นำของผสมของผลิตภัณฑ์ มาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 20 g) สะท้อนด้วย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์ 2 ชนิดคือ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4 (1H,3H)-dione (124) และ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (125)

นำ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4 (1*H*,3*H*)-dione (**124**) มาตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้ของแข็งสีขาว (0.0646 g, 7.5 %) และตกผลึก 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**125**) ด้วย dichloromethane / methanol ได้ของแข็งสีขาว (0.1817 g, 28.09 %)

1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4 (1*H*,3*H*)-dione (124**)**

m.p. : 138-139 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3075, 2924, 1701, 1653 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.89-1.81 (m, H-2', H-2'', H-3', H-3'', H-4', H-4'', H-5', H-5'')

3.56 (d, 2H, J = 7.01 Hz, H-1')

3.84 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H-1'')

7.53 (s, 1H, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

25.51(C-4'), 25.77(C-4''), 26.11(C-5'), 26.29 (C-5''), 30.39(C-3'), 30.76(C-3''), 36.19(C-2''), 37.37(C-2'), 48.80(C-1''), 56.17(C-1'), 67.28(C-5), 147.29(C-6), 151.33(C-2), 160.33(C-4)

1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (125**)**

m.p. : 240-241 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3159, 3021, 2920, 1701, 1660, 1606, 622 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.92-1.75 (m, H-2', H-3', H-4', H-5')

3.54 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H-1')

7.54 (s, 1H, H-6)

9.04 (br, 1H, NH-3)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

25.47(C-4'), 26.07(C-5'), 30.30(C-3'), 37.35(C-2'), 55.13(C-1'), 67.14(C-5), 149.36(C-6), 150.58(C-2), 160.38(C-4)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

335($\text{M}^+ + 1$, 12.84), 334(M^+ , 76.68), 252(11.45), 238(100.00), 208(12.14)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_{15}IN_2O_2 + H$: 335.0251

Found : 335.0252

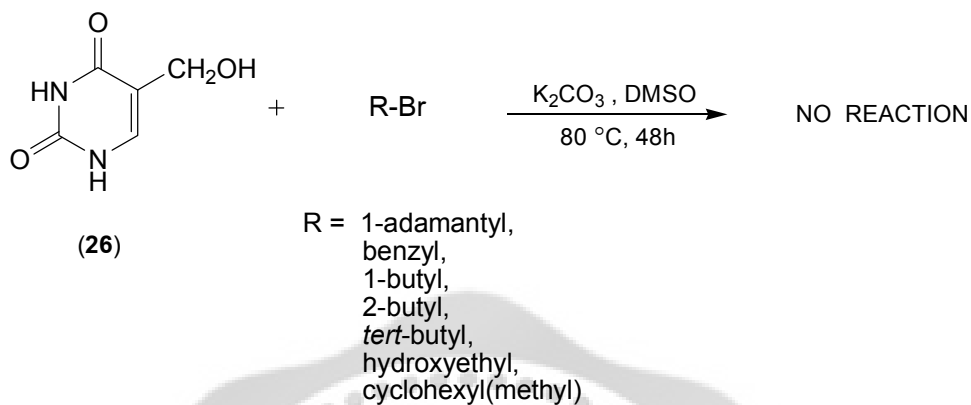
Anal. Calcd for $C_{11}H_{15}IN_2O_2$: C 39.54 % ; H 4.52 % ; N 8.38 %

Found : C 40.08 % ; H 4.62 % ; N 8.71 %



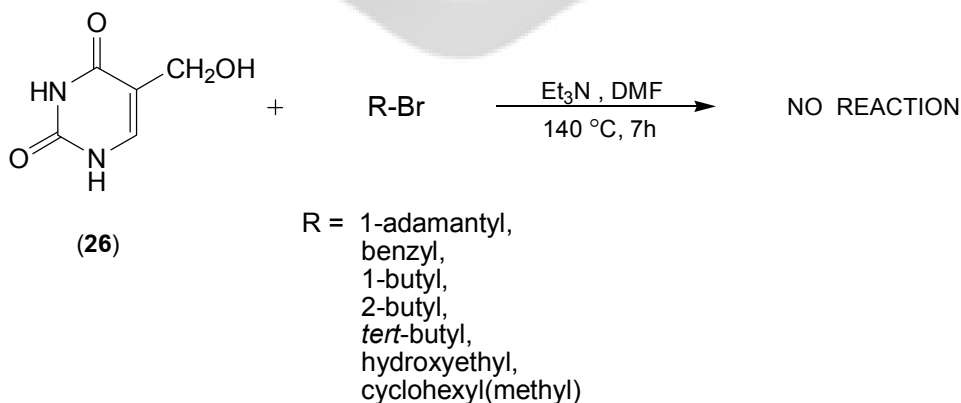
ปฏิกิริยาของ 5-(hydroxymethyl)uracil (26) กับ 1-bromoadamantane (32)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



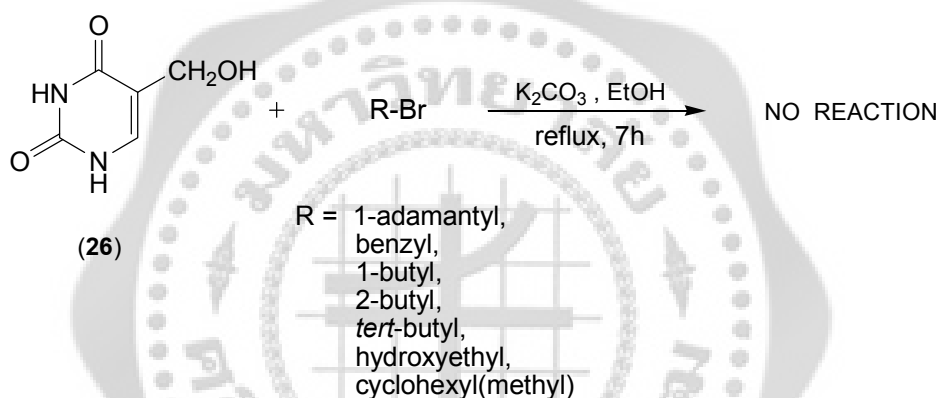
ทำการเตรียมสารละลายของ 5-(hydroxymethyl)uracil (26) 0.071 g (0.5 mmol) ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 1 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.0345 g (0.25 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆเติมสารละลาย alkylating agent อัตราส่วน 0.5 mmol ในตัวทำละลาย dimethyl sulfoxide 1 mL ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-(hydroxymethyl)uracil (**26**) 0.071 g (0.5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆ หยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆ เติมสารละลาย alkylating agent อัตราส่วน 0.5 mmol ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 1 mL ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 3



ทำการเตรียมสารละลายของ 5-(hydroxymethyl)uracil (**26**) 0.071 g (0.5 mmol) ในตัวทำละลาย ethanol 10 mL ต่อมาเติม K_2CO_3 0.0345 g (0.25 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิประมาณ 80 °C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆ เติมสารละลาย alkylating agent อัตราส่วน 0.5 mmol ในตัวทำละลาย ethanol 1 mL ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ปรากฏว่าปฏิกิริยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง

ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ 1-bromoadamantane (32)



ผสมสาร 2-thiouracil (27) 1.281 g (10 mmol) กับ 1-bromoadamantane (32) 2.151 g (10 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 8 mL จากนั้นค่อยๆ หยด triethyl amine 4 หยด แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ติดตามการปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุด จากนั้นนำของผสมที่ได้มาล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 30 mL) กรองและเก็บเฉพาะส่วนของแข็งสีน้ำตาลอ่อนมาทำให้แห้ง และทำการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 35 g) ชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (1 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว นำมาตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้สารหนัก 0.5905 g (22.52 %)

2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126)

m.p. : 165-166 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3287, 2915, 1667, 1565, 1526 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

1.67-2.26 (m, 15H, adamantyl-H)

6.22 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-5)

7.83 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

111.54(C-5), 154.53(C-6), 160.98(C-2), 164.21(C-4), 29.34-53.37(adamantyl-C)

Mass Spectrum (EI): m/z (% relative intensity)

263($\text{M}^+ + 1$, 13.87), 262(M^+ , 49.62), 261(70.46), 135(100.00)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($\text{M}^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 263.1213

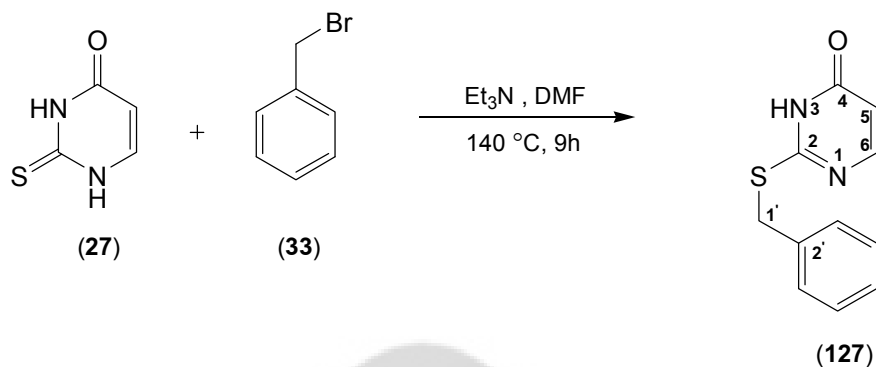
Found : 263.1218

Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}N_2OS$: C 64.09 % ; H 6.91 % ; N 10.68 %

Found : C 65.06 % ; H 6.68 % ; N 10.66 %



ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ benzyl bromide (33)



ทำการเตรียมสารละลาย 2-thiouracil (27) 0.6407 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วกวนที่อุณหภูมิห้อง 15 นาที จากนั้นค่อยๆหยด benzyl bromide (33) 1.58 g (10 mmol) และทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 9 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุด จากนั้นนำของผสมที่ได้มาล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 30 mL) กรองและเก็บเฉพาะส่วนของแข็งสีน้ำตาลอ่อน นำมาทำให้แห้ง จากนั้นนำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 35 g) ชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (1 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one (127) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำการตกผลึกด้วย methanol ได้สารหนัก 0.2763 g (25.34 %)

2-(benzylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one (127)

m.p. : 220-221 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3200, 3071, 1731, 1504 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

4.41 (s, 2H, H-1')

6.22 (d, 1H, J = 6.5 Hz, H-5)

7.25-7.38 (m, 5H, Ar-H)

7.88 (d, 1H, J = 6.5 Hz, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

35.02(C-1'), 111.07(C-5), 127.78-129.21(Ar-C), 135.74(C-2'), 154.62(C-6),

161.78(C-2), 164.69(C-4)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

219($M^+ + 1$, 12.44), 218(M^+ , 100.00), 185(56.56), 91(26.94)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_{10}N_2OS + H$: 219.0587

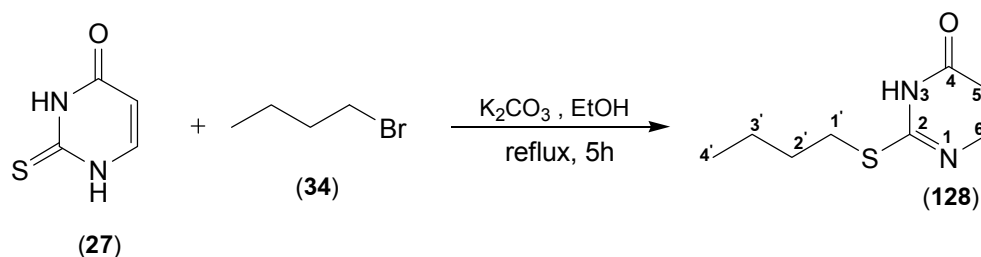
Found : 219.0582

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2OS$: C 60.53 % ; H 4.62 % ; N 12.83 %

Found : C 61.44 % ; H 4.60 % ; N 12.74 %



ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ 1-butyl bromide (34)



ทำการเตรียมสารละลายของ 2-thiouracil (27) 0.384 g (3 mmol) ในตัวทำละลาย ethanol 30 mL จากนั้นเติม K_2CO_3 0.414 g (3 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 1-butyl bromide (34) 0.822 g (6 mmol) ลงไปแล้วทำการ reflux เป็นเวลา 9 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกและทำให้แห้งจะได้ของผสมสีขาว นำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 15 g) ชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำการตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้สารหนัก 0.2069 g (37.46 %)

2-(butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128)

m.p. : 89-90 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 2952, 1652, 1541 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4')

1.49 (sextet, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-3')

1.72 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-2')

3.18 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1')

6.21 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-5)

7.85 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

12.93(C-4'), 21.58(C-3'), 28.92(C-1'), 31.21(C-2'), 110.30(C-5), 153.69(C-6),

162.04(C-2), 162.73(C-4)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

185($M^+ + 1$, 100.00), 184(M^+ , 6.60), 252(11.45), 137(23.17)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_8H_{12}N_2OS + H$: 185.0743

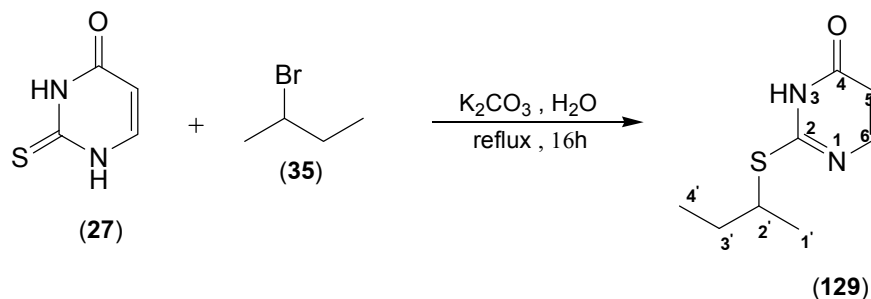
Found : 185.0749

Anal. Calcd for $C_8H_{12}N_2OS$: C 52.15 % ; H 6.56 % ; N 15.20 %

Found : C 52.59 % ; H 6.26 % ; N 15.10 %



ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ 2-butyl bromide (35)



ผสมสาร 2-thiouracil (27) 0.6407 g (5 mmol) กับ K_2CO_3 0.345 g (2.5 mmol) จากนั้นเติมน้ำกลั่นลงไป 20 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆ หยด 2-butyl bromide (35) 0.685 g (5 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 16 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมารองและเก็บเฉพาะส่วนของเหลวซึ่งนำมาสกัดด้วย ethyl acetate (3 x 40 mL) เก็บชั้นของสารละลาย ethyl acetate นำมาเติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate คนสารละลายและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารองและเก็บชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายออกและได้ของแข็ง ซึ่งนำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 16 g) ชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำการตกผลึกด้วย dichloromethane / hexane ได้สารหนัก 0.1624 g (17.64 %)

2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129)

m.p. : 90-91 °C

IR(KBr) : V_{max} 2969, 2923, 2871, 1653 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

1.02 (t, 3H, J = 6.9 Hz, H-4')

1.39 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-1')

1.70 (quintet, 2H, J = 6.9 Hz, H-3')

3.91 (sextet, 1H, J = 6.9 Hz, H-2')

6.21 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-5)

7.85 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

11.32(C-4'), 20.61(C-1'), 29.23(C-3'), 43.31(C-2'), 110.78(C-5), 154.7(C-6)
, 162.45 (C-2), 164.58 (C-4)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 185.0743

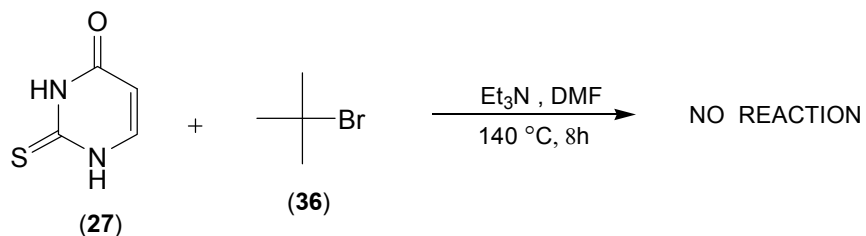
Found : 185.0737

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: C 52.15 % ; H 6.56 % ; N 15.20 %

Found : C 52.46 % ; H 6.56 % ; N 15.57 %

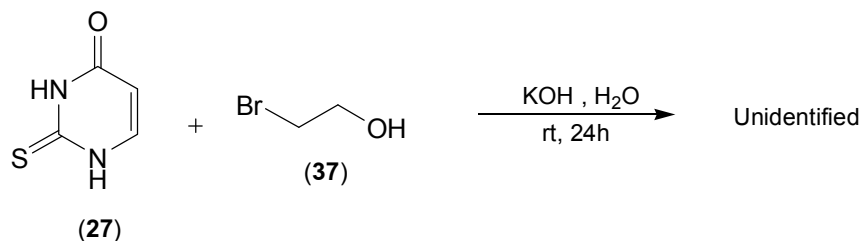


ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ *tert*-butyl bromide (36)



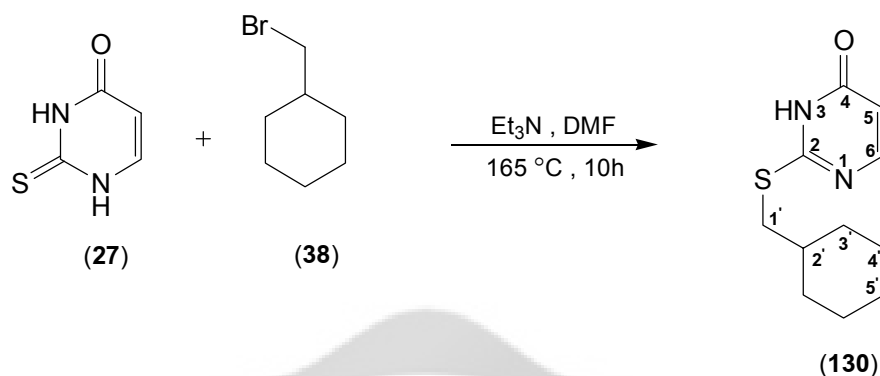
ทำการเตรียมสารละลาย 2-thiouracil (27) 0.6407 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วกวนที่อุณหภูมิห้อง 15 นาที จากนั้นค่อยๆหยด *tert*-butyl bromide (36) 0.685 g (5 mmol) ลงไป และทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $140\text{ }^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ช.ม. เป็นเวลา 8 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ 2-bromoethanol (37)



ผสมสาร 2-thiouracil (27) 0.3203 g (2.5 mmol) กับ KOH 0.0561 g (1 mmol) จากนั้นเติมน้ำกลั่นลงไป 10 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 2-bromoethanol (37) 0.3124 g (2.5 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชม. ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยานำมากรองและเก็บเฉพาะส่วนของเหลว (กลิ่นฉุนรุนแรง) นำของเหลวไประเหยให้แห้งและนำมาแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 10 g) ชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย methanol : ethyl acetate (1 : 9) ได้ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองชุนหนัก 0.161 g แต่จากการพิสูจน์โครงสร้างเบื้องต้น (¹H NMR) ยังไม่สามารถยืนยันโครงสร้างที่แน่นอนได้

ปฏิกิริยาของ 2-thiouracil (27) กับ (bromomethyl)cyclohexane (38)



ผสมสาร 2-thiouracil (27) 0.6407 g (5 mmol) กับ (bromomethyl)cyclohexane (38) 0.885 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethyl amine 5 หยด แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 165 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุดและล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 20 mL) เก็บส่วนของแข็งที่ได้มาทำให้แห้ง และนำมาสกัดต่อไปด้วย dichloromethane (3 x 40 mL) จากนั้นกรองและเก็บชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายออกให้แห้ง เพื่อนำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 16 g) ชะด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำการตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้สารหนัก 0.20 g (17.84 %)

2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130)

m.p. : 150-151 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 2927, 2851, 1658 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

1.10-2.25 (m, H-2', H-3', H-4', H-5')

3.10 (d, 2H, J = 6.9 Hz, H-1')

6.21 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-5)

7.84 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H-6)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

25.92(C-4'), 26.14(C-5'), 32.52(C-3'), 37.39(C-2'), 37.6(C-1'), 110.84(C-5),

154.77(C-6), 162.55(C-2), 164.42(C-4)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

226($M^+ + 1$, 13.09), 225(M^+ , 100.00), 178(7.45), 129(60.25)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_{16}N_2OS + H$: 225.1056

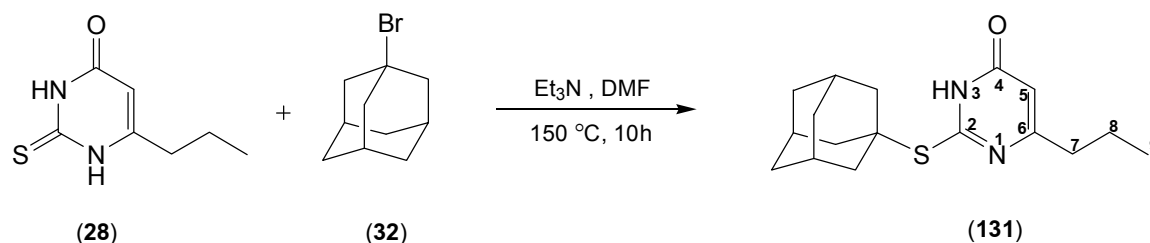
Found : 225.1050

Anal. Calcd For $C_{11}H_{16}N_2OS$: C 58.90 % ; H 7.19 % ; N 12.49 %

Found : C 57.64 % ; H 6.65 % ; N 12.01 %



ปฏิกิริยาของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) กับ 1-bromo adamantane (32)



ผสมสาร 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) 3.4046 g (20 mmol) กับ 1-bromoadamantane (32) 4.3028 g (20 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 5 หยด แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 150 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยา ตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุดและล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 20 mL) นำของแข็งที่ได้มาทำให้แห้ง ต่อจากนั้นนำมาสกัดด้วย dichloromethane (3 x 30 mL) เติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate คนสารละลายและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารอง นำชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายออกและทำให้แห้ง หลังจากนั้นนำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟีขนาด (silica gel 80 g) โดยชะด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์หลักคือ 2-(1-adamantylthio)-6-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมเหลืองอ่อน นำมาตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้สารหนัก 0.5423 g (8.91 %) และผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำการตกผลึกด้วย dichloromethane / methanol ได้สารหนัก 0.257 g แต่จากการพิสูจน์โครงสร้างเบื้องต้น (¹H NMR) ยังไม่สามารถยืนยันโครงสร้างที่แน่นอนได้

2-(1-adamantylthio)-6-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131)

m.p. : 193-194 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 2963, 2907, 2848, 1654 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.93 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-9)

1.5-2.27 (m, adamantyl-H, H-8)

2.46 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-7)

6.04 (s, 1H, H-5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

13.61(C-9), 20.85(C-8), 39.43(C-7), 108.21(C-5), 159.84(C-2), 165.34(C-4),
168.84(C-6)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

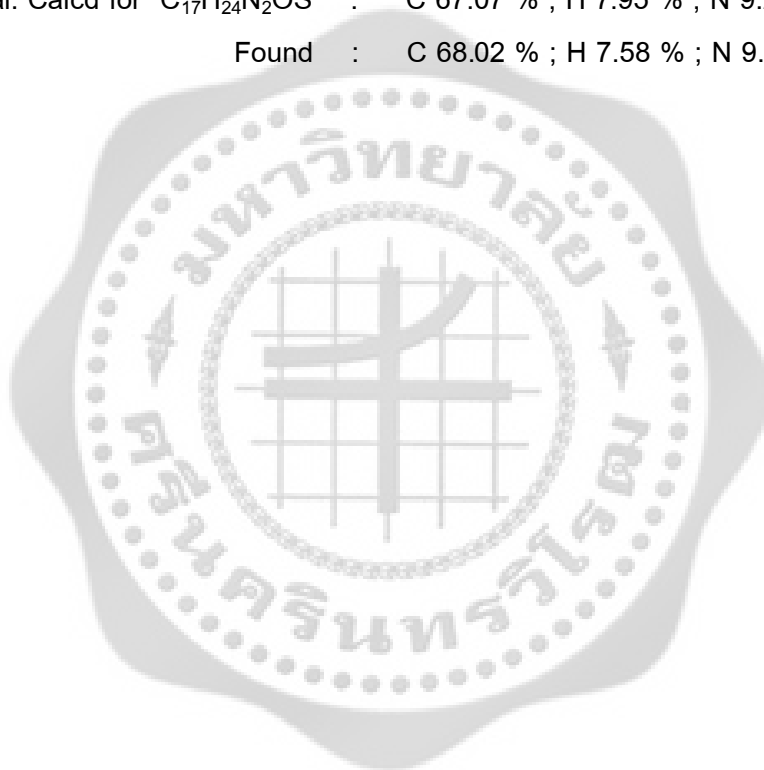
305($\text{M}^+ + 1$, 28.39), 304(M^+ , 35.80), 271(72.21), 171(13.90), 135(100.00)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($\text{M}^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 305.1682

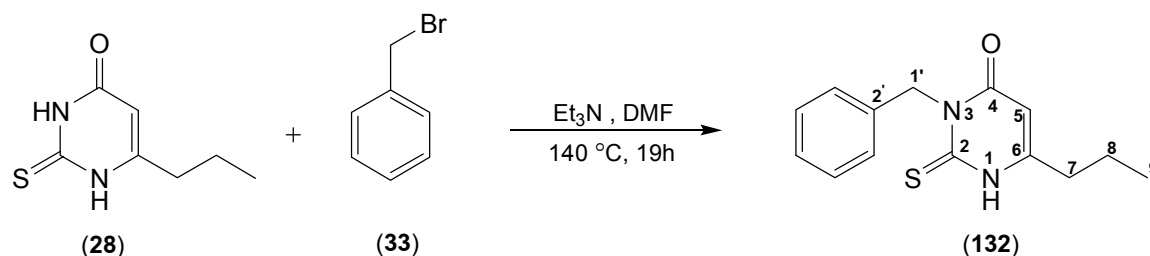
Found : 305.1692

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$: C 67.07 % ; H 7.95 % ; N 9.20 %

Found : C 68.02 % ; H 7.58 % ; N 9.27 %



ปฏิกิริยาของ **4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)** กับ **benzyl bromide (33)**



เตรียมสารละลายของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) 0.8512 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL ค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด และกวนที่อุณหภูมิห้องประมาณ 15 นาที จากนั้นค่อยๆหยด benzyl bromide (33) 1.7104 g (10 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 19 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุดและล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 40 mL) นำส่วนของแข็งมาทำให้แห้ง ต่อจากนั้นแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 40 g) โดยชะด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว นำมาทำการตกผลึกด้วย hexane / dichloromethane ได้สารหนัก 0.5779 g (44.43 %)

3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132)

m.p. : 159-160 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3173, 3115, 2960, 1651 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-9)

1.56-1.68 (m, 2H, H-8)

2.32 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-7)

5.59 (s, 2H, H-1')

5.82 (s, 1H, H-5)

7.01-7.72 (m, 5H, Ar-H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

13.39(C-9), 16.85(C-8), 34.16(C-7), 49.28(C-1), 103.34(C-5), 127.58-128.57 (Ar-C), 135.74(C-2), 153.5(C-6), 160.83(C-4), 177.29(C-2)

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

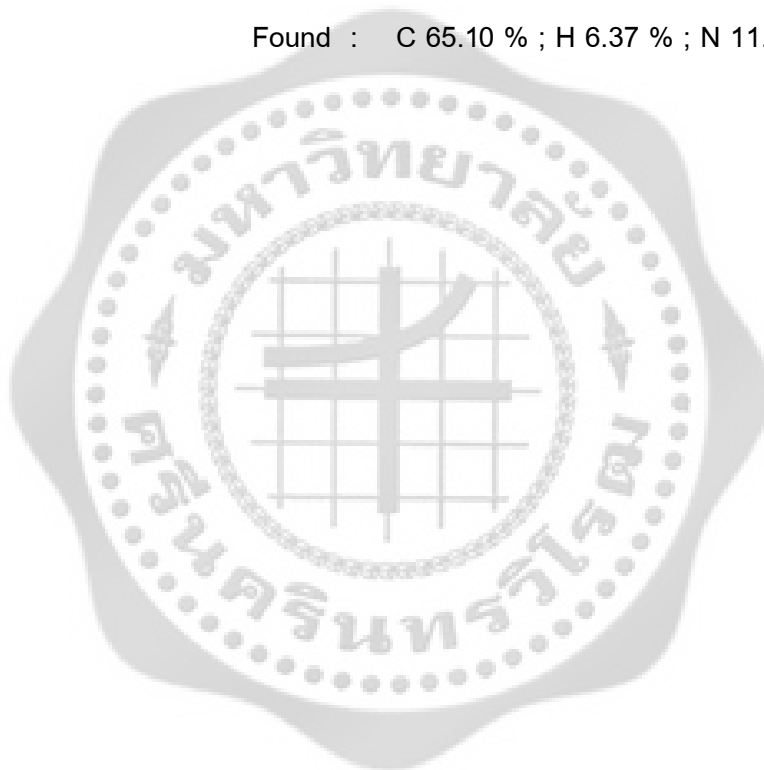
261($\text{M}^+ + 1$, 17.82), 260(M^+ , 100.00), 91(17.60)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($\text{M}^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 261.1056

Found : 261.1065

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: C 64.58 % ; H 6.19 % ; N 10.76 %

Found : C 65.10 % ; H 6.37 % ; N 11.02 %



ปฏิกิริยาของ **4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)** กับ **1-butyl bromide (34)**



เตรียมสารละลายของ **4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)** 0.8512 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL ค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด และกวนที่อุณหภูมิห้องประมาณ 15 นาที จากนั้นค่อยๆหยด 1-butyl bromide (34) 1.3703 g (10 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 11 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุดและล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 50 mL) นำของแข็งที่ได้มาทำให้แห้ง และนำไปแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 40 g) โดยชะด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (133) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว นำมาทำการตกผลึกด้วย hexane / dichloromethane ได้สารหนัก 0.6462 g (57.15 %)

2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (133)

m.p. : 79-80 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 2952, 2931, 2870, 1665 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.89-0.96 (m, 3H, H-9, H-4)

1.43 (sextet, 4H, H-3)

1.61-1.72 (m, 2H, H-8, H-2)

2.45 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-7)

3.17 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1')

6.03 (s, 1H, H-5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

13.53(C-4'), 13.59(C-9), 20.91(C-8), 21.81(C-3'), 30.28(C-1'), 31.15(C-2'),
39.46(C-7), 107.54(C-5), 160.83(C-2), 165.60(C-4), 169.22(C-6)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 227.1213

Found : 227.1210

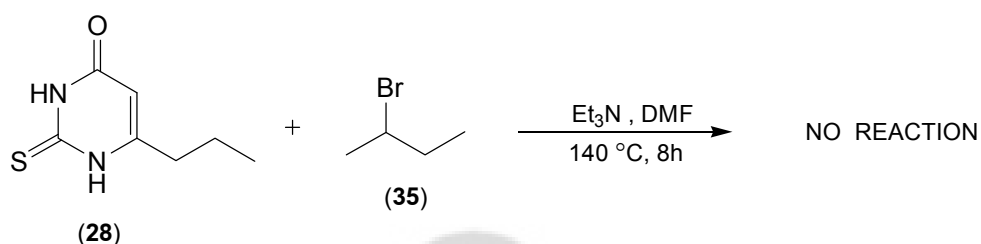
Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: C 58.37 % ; H 8.02 % ; N 12.38 %

Found : C 58.78 % ; H 8.06 % ; N 12.60 %



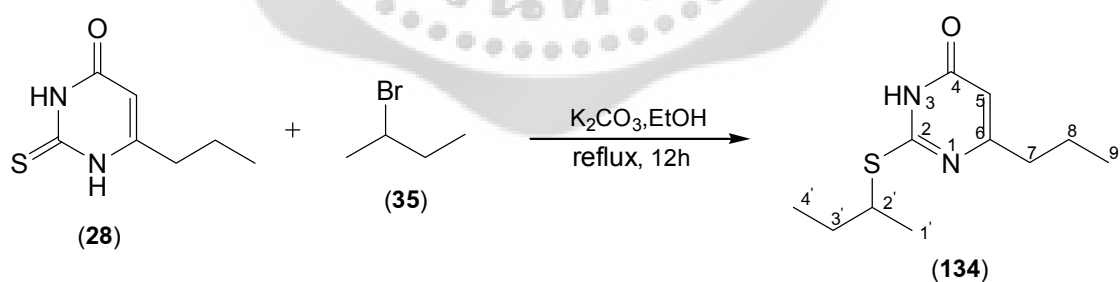
ปฏิกิริยาของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) กับ 2-butyl bromide (35)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) 0.8512 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL ค่อยๆ หยด triethylamine 4 หยด และกวนที่อุณหภูมิห้องประมาณ 15 นาที จากนั้นค่อยๆ หยด 2-butyl bromide (35) 1.3703 g (10 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 8 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชม. หลังจากเวลาผ่านไป 8 ชม. ทำการตรวจสอบปฏิกิริยาอีกครั้ง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลายของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) 0.5106 g (3 mmol) ในตัวทำละลาย ethanol 30 mL จากนั้นเติม K_2CO_3 0.1382 g (1 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จนละลาย หลังจากนั้นค่อยๆ หยด 2-butyl bromide (35) 0.411 g (3 mmol) ลงไปแล้วทำการ reflux ต่อไป เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังตั้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกและทำให้แห้งจะได้ของผสมสีขาว นำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วย

คอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 10 g) โดยชะด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 :8) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (**134**) มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดใส 0.0673 g (9.92 %) และจะเป็นของแข็งเมื่อตั้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง

2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (134**)**

m.p. : 44-45 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 2961, 2930, 1654, 1535 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.92 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-9)

0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-4')

1.37 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-1')

1.59-1.75 (m, H-3', H-8')

2.44 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-7')

3.91 (sextet, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-2')

6.02 (s, 1H, H-5)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

11.35(C-4'), 13.58(C-9), 20.44(C-1'), 20.92(C-8), 29.34(C-3'), 39.50(C-7), 42.99(C-2'), 107.55(C-5), 160.82(C-2), 165.51(C-4), 169.22(C-6)

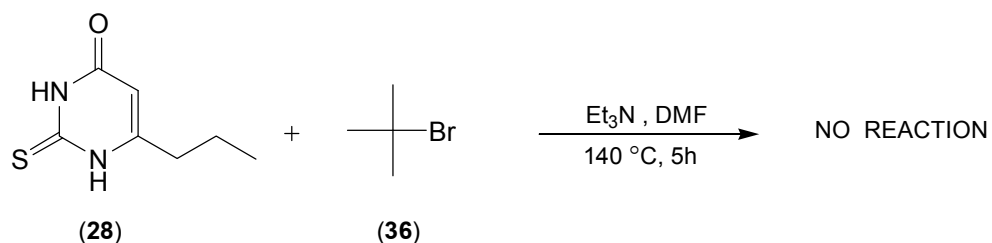
HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 227.1213

Found : 227.1209

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: C 58.37 % ; H 8.02 % ; N 12.38 %

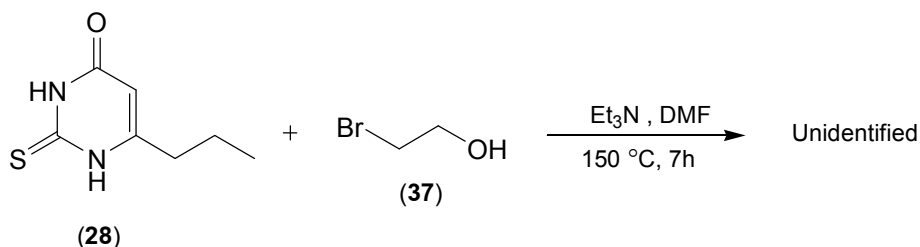
Found : C 59.24 % ; H 8.00 % ; N 13.19 %

ปฏิกิริยาของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (**28**) กับ *tert*-butyl bromide (**36**)



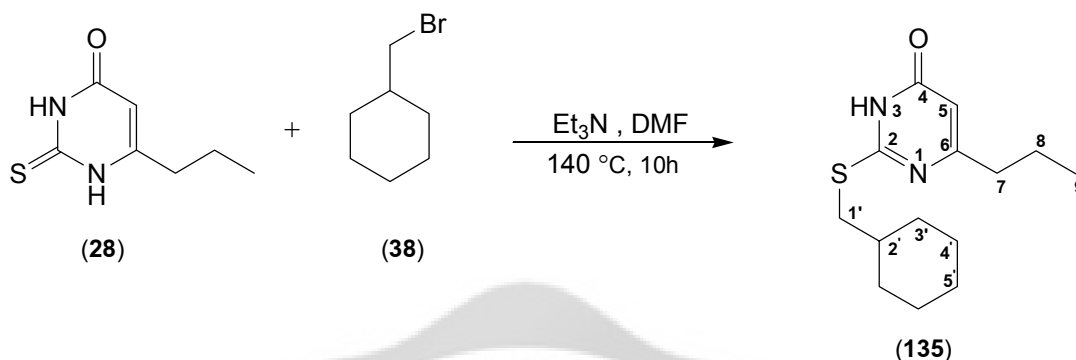
เตรียมสารละลายของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (**28**) 0.8512 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL ค่อยๆ หยด triethylamine 4 หยด และกวนที่อุณหภูมิห้องประมาณ 15 นาที จากนั้นค่อยๆ หยด *tert*-butyl bromide (**35**) 1.3703 g (10 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140°C เป็นเวลา 5 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

ปฏิกิริยาของ **4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)** กับ **2-bromoethanol (37)**



เตรียมสารละลายของ **4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)** 0.8511 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL ค่อยๆ หยด triethylamine 4 หยด และกวนที่อุณหภูมิห้องประมาณ 15 นาที จากนั้นค่อยๆ หยด 2-bromoethanol (**37**) 0.6248 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ $150\text{ }^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังตั้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง นำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุดและล้างด้วยน้ำเย็น ($3 \times 20\text{ mL}$) นำของแข็งที่ได้มาทำให้แห้ง และแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 15 g) โดยชะด้วยตัวทำละลาย methanol : ethyl acetate (1 : 9) ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองขุ่น จากข้อมูลเบื้องต้น ($^1\text{H NMR}$) ยังไม่สามารถบอกโครงสร้างที่แน่นอนได้

ปฏิกิริยาของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) กับ (bromomethyl)cyclohexane (38)



ผสมสาร 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) 0.3405 g (2 mmol) กับ (bromomethyl)cyclohexane (38) 0.708 g (4 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 2 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 3 หยด แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุดและล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 20 mL) นำของแข็งที่ได้มาทำให้แห้ง และสกัดด้วย dichloromethane (3 x 30 mL) เติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate คนสารละลายและตั้งทิ้งไว้ประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารองและนำชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายออก และทำให้แห้งจะได้ของผสมสีขาวอมเหลือง นำมาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี(silica gel 20 g) โดยชะด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (3 : 7) ได้ผลิตภัณฑ์คือ 2-(cyclohexylmethylthio)-6-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (135) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ทำการตกผลึกด้วย hexane : dichloromethane ได้สารหนัก 0.364 g (68.38 %)

2-(cyclohexylmethylthio)-6-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (135)

m.p. : 94-95 °C

IR(KBr) : $V_{\max}$ 3202, 2923, 1651, 1530 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm)

0.92 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-9)

0.98-1.85 (m, H-2', H-3', H-4', H-5')

1.53-1.71 (m, 2H, H-8)

2.44 (t, 2H, J = 7.3 Hz, H-7)

3.07 (d, 2H, J = 6.6 Hz, H-1')

6.02 (s, 1H, H-5)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm)

13.59(C-9), 20.87(C-8), 25.98(C-4'), 26.19(C-5'), 32.50(C-3'), 37.43(C-1'),
37.71(C-2'), 39.40(C-7), 107.51(C-5), 161.04(C-2), 165.44(C-4)

Mass Spectrum (EI): m/z (% relative intensity)

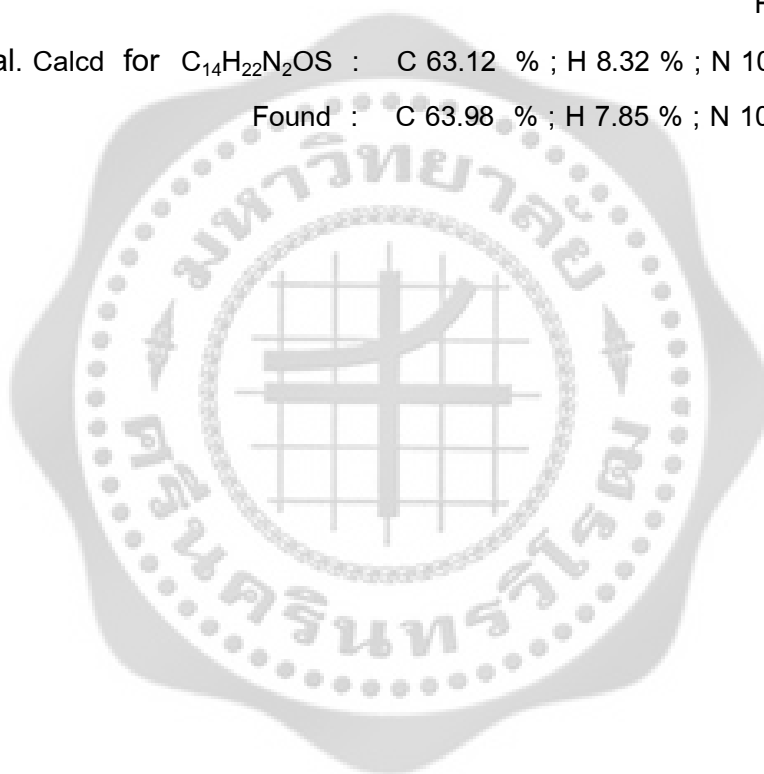
267(M⁺+1, 70.86), 266(M⁺, 2.65), 184(40.09), 171(100.00), 142(62.12)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z (M⁺ + 1) : calcd for C₁₄H₂₂N₂OS + H : 267.1526

Found : 267.1527

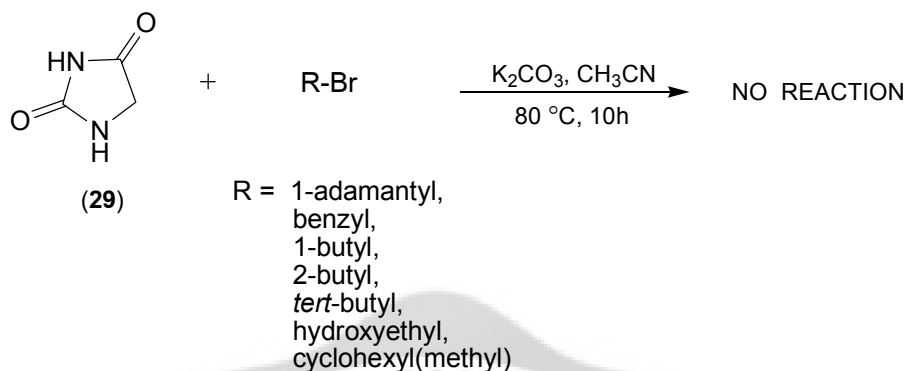
Anal. Calcd for C₁₄H₂₂N₂OS : C 63.12 % ; H 8.32 % ; N 10.52 %

Found : C 63.98 % ; H 7.85 % ; N 10.53 %



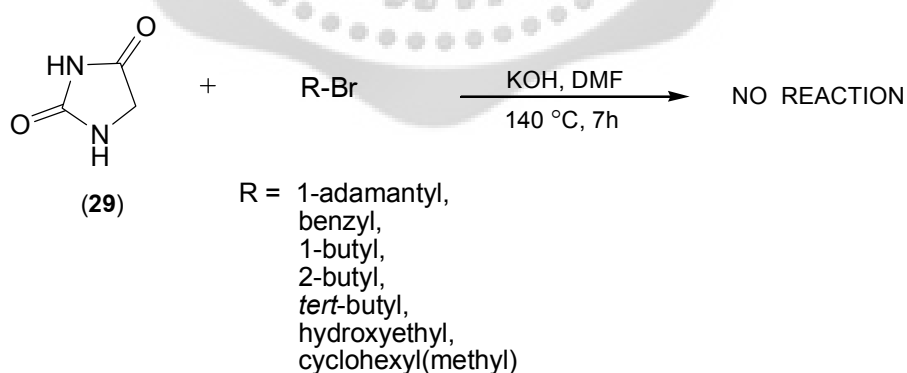
ปฏิกิริยาของ hydantoin (29) กับ alkylating agent ชนิดต่าง ๆ

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ hydantoin (29) 0.3 g (3 mmol) ในตัวทำละลาย acetonitrile 10 mL จากนั้นเติม K_2CO_3 0.0691 g (0.5 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นเติมสารละลาย alkylating agent อัตราส่วน 3 mmol ในตัวทำละลาย acetonitrile 3 mL ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุก ๆ 1 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาระหว่าง hydantoin (29) กับ alkylating agent แต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



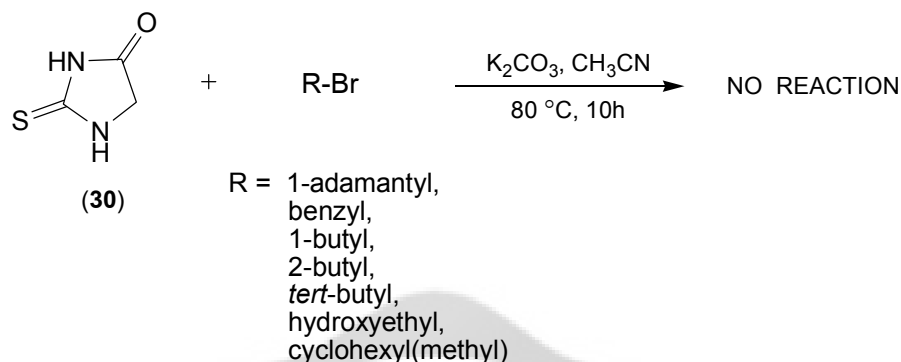
เตรียมสารละลายของ hydantoin (29) 0.2 g (2 mmol) กับ KOH 0.0561 g (1 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นหยดสารละลายของ alkylating agent ใช้ในอัตราส่วน 2 mmol ที่ละลายใน *N,N*-dimethylformamide 2 mL ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7

ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาระหว่าง hydantoin (**29**) กับ alkylating agent แต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ



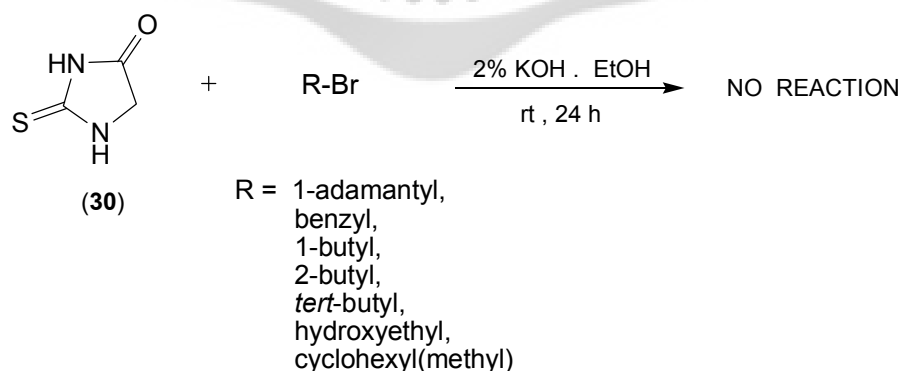
ปฏิกิริยาของ thiohydantoin (30) กับ alkylating agent ชนิดต่าง ๆ

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ thiohydantoin (30) 0.3484 g (3 mmol) ในตัวทำละลาย acetonitrile 10 mL จากนั้นเติม K_2CO_3 0.0691 g (0.5 mmol) แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆเติม alkylating agent อัตราส่วน 6 mmol ในตัวทำละลาย acetonitrile 3 mL ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 80 °C เป็นเวลา 10 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุก ๆ 1 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาระหว่าง thiohydantoin (30) กับ alkylating agent แต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ

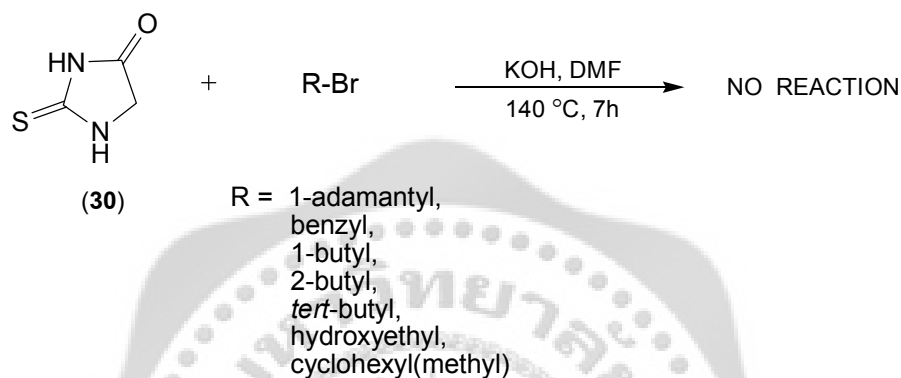
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลายของ thiohydantoin (30) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยดสารละลายของ alkylating agent อัตราส่วน 1 mmol ที่ละลายใน EtOH 2 mL ลงไป

แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC พบว่าปฏิกิริยาระหว่าง thiohydantoin (**30**) กับ alkylating agent แต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษา ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ

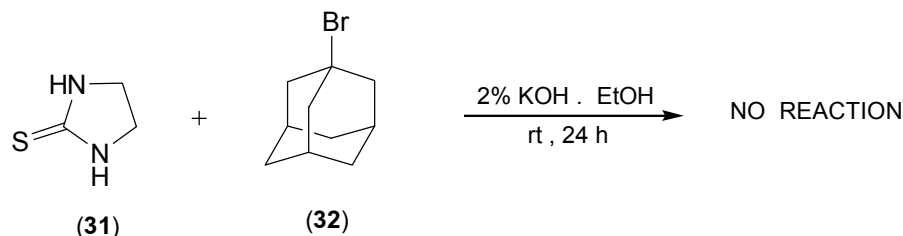
สภาวะปฏิกิริยาที่ 3



เตรียมสารละลายของ thiohydantoin (**30**) 0.2323 g (2 mmol) กับ KOH 0.0561 g (1 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยดสารละลายของ alkylating agent ในอัตราส่วน 2 mmol ที่ละลายใน *N,N*-dimethylformamide 2 mL ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาระหว่าง thiohydantoin (**30**) กับ alkylating agent แต่ละชนิดที่ใช้ในการศึกษา ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงใดๆ

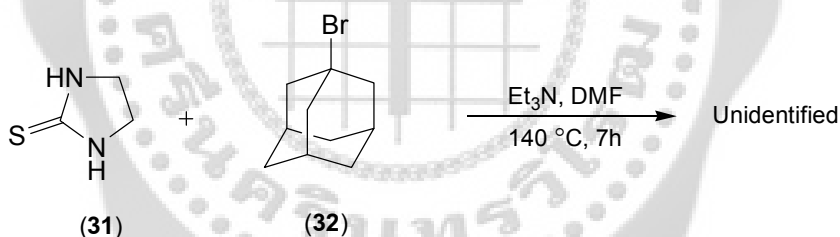
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ 1-bromoadamantane (32)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 1-bromoadamantane (32) 0.2151 g (1 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

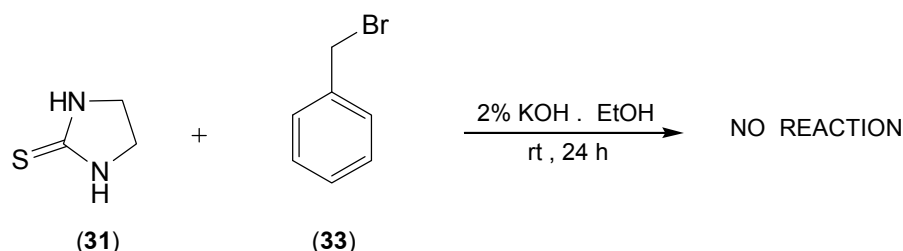
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



ผสมสาร 2-imidazolidinethione (31) 0.2043 g (2 mmol) กับ 1-bromoadamantane (32) 0.431 g (2 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 2 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง โดยทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และจากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุด ล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 20 mL) นำของแข็งที่ได้มาทำให้แห้ง และแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 20 g) โดยชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (1 : 9) ได้ผลิตภัณฑ์มากกว่า 1 ผลิตภัณฑ์ และทั้งหมดมีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว จากข้อมูลเบื้องต้น (¹H NMR) พบว่าไม่สามารถระบุโครงสร้างสารได้

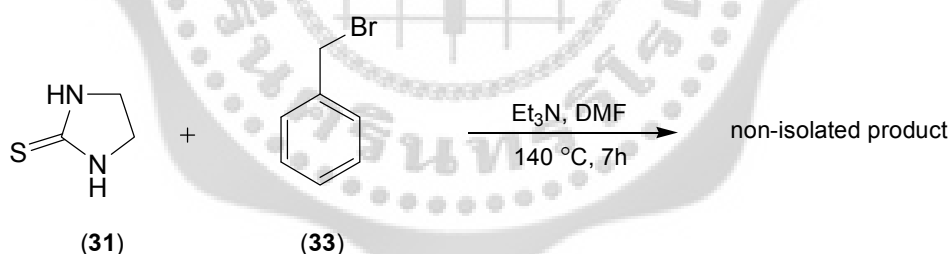
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ benzyl bromide (33)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด benzyl bromide (33) 0.1710 g (1 mmol) ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

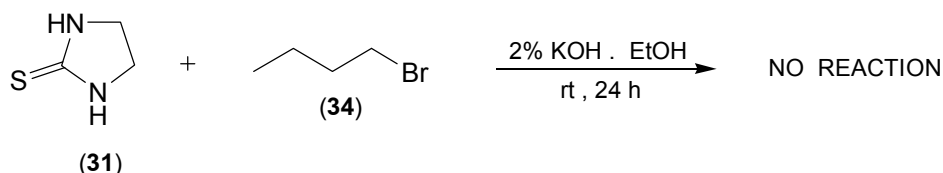
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลาย 2-imidazolidinethione (31) 0.5107 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นเติม benzyl bromide (33) 0.8552 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุด ล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 20 mL) และแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 20 g) โดยชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (2 : 8) พบว่าไม่สามารถแยกสารผลิตภัณฑ์ออกมาได้

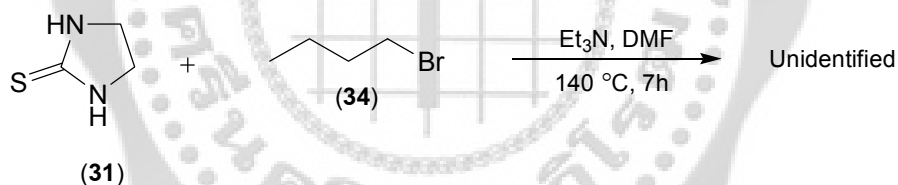
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ 1-butyl bromide (34)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 1-butyl bromide (34) 0.1370 g (1 mmol) ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

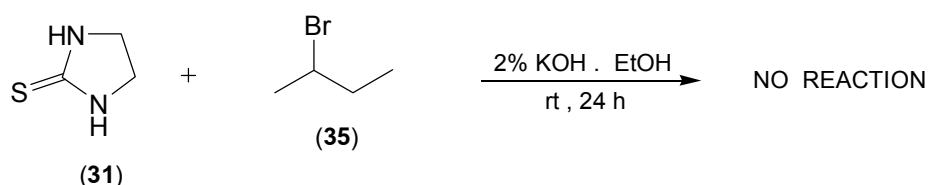
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลาย 2-imidazolidinethione (31) 0.5107 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นเติม 1-butyl bromide (34) 0.685 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาดังตั้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุด เติมน้ำเย็น 50 mL และนำชั้นน้ำมาสกัดด้วย ethyl acetate (3 x 30 mL) แยกเก็บชั้นของสารละลาย ethyl acetate มาเติมสารดูดความชื้น anhydrous sodium sulfate คนสารละลายและตั้งทิ้งประมาณ 5 นาที จากนั้นนำมารอง และนำชั้นสารละลายไประเหยตัวทำละลายออก นำของผสมของผลิตภัณฑ์มาแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี(silica gel 20 g) โดยชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate ได้ผลิตภัณฑ์มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว จากข้อมูลเบื้องต้น (¹H NMR) พบว่าไม่สามารถระบุโครงสร้างสารได้

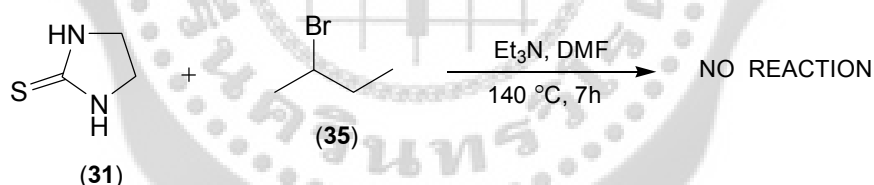
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ 2-butyl bromide (35)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 2-butyl bromide (35) 0.1370 g (1 mmol) ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชม. พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

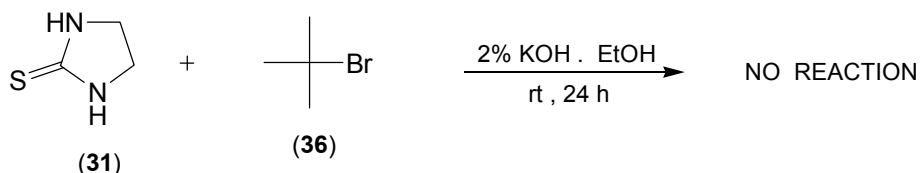
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลาย 2-imidazolidinethione (31) 0.5107 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นเติม 2-butyl bromide (35) 0.685 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

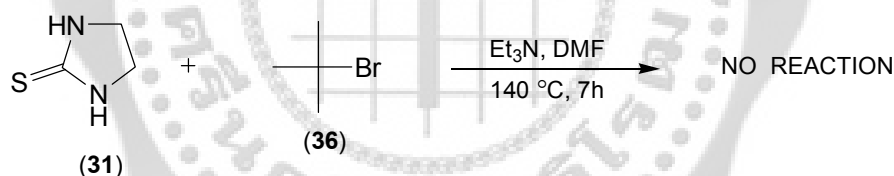
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ *tert*-butyl bromide (36)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด *tert*-butyl bromide (36) 0.1370 g (1 mmol) ลงไปแล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

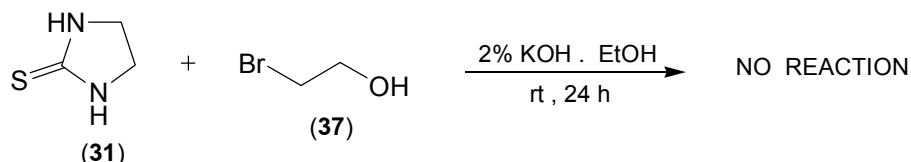
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลาย 2-imidazolidinethione (31) 0.5107 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นเติม *tert*-butyl bromide (36) 0.685 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชั่วโมง หลังจากเวลาผ่านไป 7 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

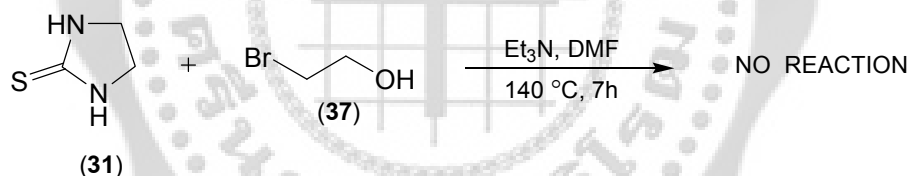
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ 2-bromoethanol (37)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด 2-bromoethanol (37) 0.1249 g (1 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ทำการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

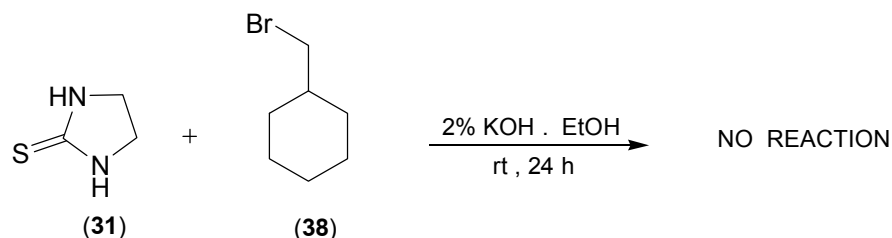
สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลาย 2-imidazolidinethione (31) 0.5107 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นเติม 2-bromoethanol (37) 0.6248 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC ทุกๆ 1 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

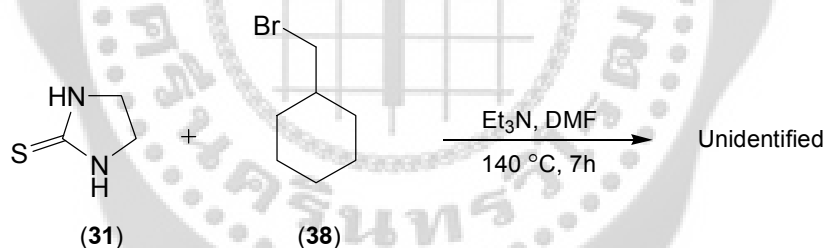
ปฏิกิริยาของ 2-imidazolidinethione (31) กับ (bromomethyl)cyclohexane (38)

สภาวะปฏิกิริยาที่ 1



เตรียมสารละลายของ 2-imidazolidinethione (31) 0.1021 g (1 mmol) ในสารละลาย 2 % KOH ใน EtOH 5 mL แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที หลังจากนั้นค่อยๆหยด bromomethyl-cyclohexane (38) 0.177 g (1 mmol) ลงไป แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิห้อง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าปฏิกิริยาไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง

สภาวะปฏิกิริยาที่ 2



เตรียมสารละลาย 2-imidazolidinethione (31) 0.5107 g (5 mmol) ในตัวทำละลาย *N,N*-dimethylformamide 5 mL จากนั้นค่อยๆหยด triethylamine 4 หยด แล้วทำการกวนต่อไปที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 15 นาที จากนั้นเติม (bromomethyl)cyclohexane (38) 0.885 g (5 mmol) แล้วทำปฏิกิริยาต่อไปที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 7 ชั่วโมง ติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC หลังจากยุติการทำปฏิกิริยาตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นนำมาระเหยตัวทำละลายออกให้มากที่สุด ล้างด้วยน้ำเย็น (3 x 20 mL) และแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (silica gel 20 g) โดยชะคอลัมน์ด้วยตัวทำละลาย ethyl acetate : hexane (3 : 7) ได้ผลิตภัณฑ์ของแข็งสีขาว จากข้อมูลเบื้องต้น (¹H NMR) พบว่าไม่สามารถระบุโครงสร้างสารได้

2. การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

2.1 การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง (Cytotoxic assay)

เซลล์มะเร็งที่ใช้ในการทดสอบมีสองชนิด คือ เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) และ เซลล์มะเร็งเยื่อบุช่องปาก (KB) เป็นเซลล์มะเร็งของคน ซึ่งมีการเจริญเติบโตเป็นแบบ monolayer ในการทำ cytotoxic assay จะทำการทดสอบใน 96-well plate โดยใช้ปริมาณความเข้มข้นของเซลล์เป็นจำนวน 3×10^5 cells/mL หรือใช้เซลล์เป็นจำนวน 3×10^4 เซลล์ใน 100 μ L ต่อหลุม เซลล์จะถูกนำไป incubate ที่อุณหภูมิ 37 °C ใน 5% CO₂ incubator เป็นเวลา 24 ชั่วโมงก่อนทำการทดสอบ การเตรียมสาร จะละลายสารในน้ำ หรือ DMSO หลังจากนั้นจึงนำมาละลายต่อใน Media หรือ อาหารเลี้ยงเซลล์ ให้ได้ความเข้มข้นของสารเท่ากับ 100 μ g/mL และ ทำการ dilute สารต่อด้วย dilution 1: 10 และ 1: 2 ใน media นำสารที่มีความเข้มข้นต่างๆ ปริมาตร 100 μ L ใส่ลงในหลุมแต่ละหลุม หลังจากนั้น incubate plate ต่ออีก 48 ชั่วโมง จากนั้นนำแต่ละ plate มาล้างด้วย phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.2) 3 ครั้ง เพื่อล้างเซลล์ที่ตายออก จึงทำการย้อมเซลล์ที่เหลืออยู่ ด้วยสี crystal violet และใช้ 100 μ L ของ 100 mM HCl ใน absolute methanol ละลายสี crystal violet นำไปวัด OD (optical density) โดยใช้เครื่อง microplate reader (Titertek, Multiskan MCC/340) ซึ่งวัดที่ความยาวคลื่น 540 nm โดยทำการทดลองซ้ำทั้งหมด 4 ครั้ง หาค่าเฉลี่ย แล้วนำไปคำนวณหาค่า IC₅₀ (ความเข้มข้นของสารที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ได้ร้อยละ 50)

2.2 การทดสอบฤทธิ์ต้านจุลชีพ

ทำการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพโดยวิธี agar dilution (Baron, E. J., Peterson, L. R., and Finegold, S. M. 1994 : 168) โดยนำจุลชีพมาเพาะเลี้ยงใน tryptic soy broth ปรับความขุ่นให้ได้เท่ากับ 0.5 McFarland standard เบอร์ 1 แล้ว inoculate ลงใน Müller-Hinton plate ที่มีความเข้มข้นของสารที่ต้องการทดสอบตามที่ปรับไว้ (ในช่วงความเข้มข้น 2-256 μ g/mL) โดยใช้ automatic multipoint inoculator นำไปอบที่ 37 °C เป็นเวลา 18-24 ชั่วโมง อ่านผลการเจริญเติบโตของเชื้อจุลชีพโดยเทียบกับ control Müller-Hinton plate ที่เตรียมโดยวิธีเดียวกัน แต่ไม่มีสารที่ต้องการทดสอบ โดยเกรดการเจริญเติบโตของจุลชีพใน control plate เป็น 4 แล้วลดลงตามปริมาณเชื้อที่ขึ้นในแต่ละ plate เป็น 3 2 1 และ 0 (เมื่อไม่เห็นเชื้อขึ้น) ตามลำดับ

3. การศึกษาโครงสร้างของสารที่ได้จากการสังเคราะห์

นำสารสังเคราะห์ที่ได้มาหาจุดหลอมเหลว และศึกษาโครงสร้างโดยวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากเทคนิคทางสเปกโทรสโกปี ได้แก่ infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) mass spectrometry (MS) และ elemental analysis



บทที่ 4

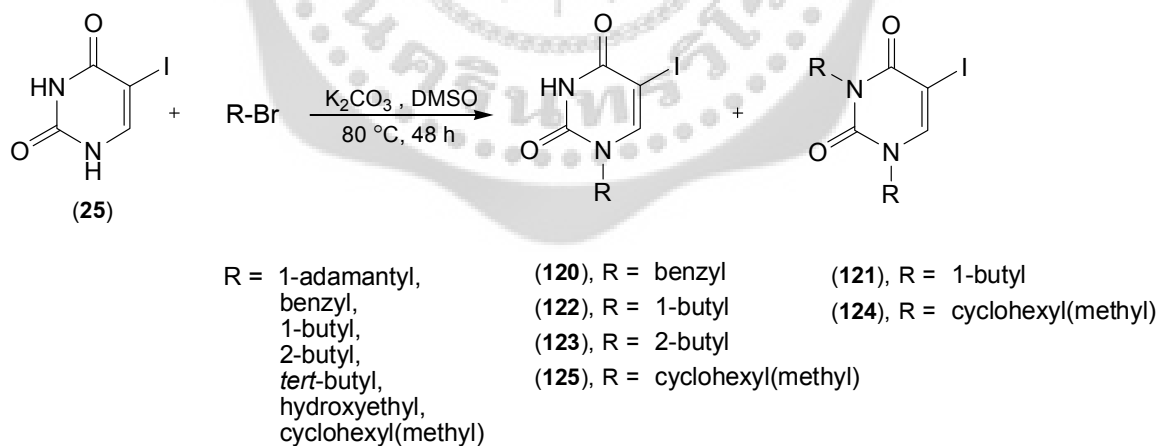
ผลการวิจัย

1. ผลการศึกษาปฏิกิริยา alkylation

การศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์พิริมิดีนและอิมิดาโซล แสดงผลตามสารตั้งต้นที่ใช้ดังต่อไปนี้

1.1 5-iodouracil (25)

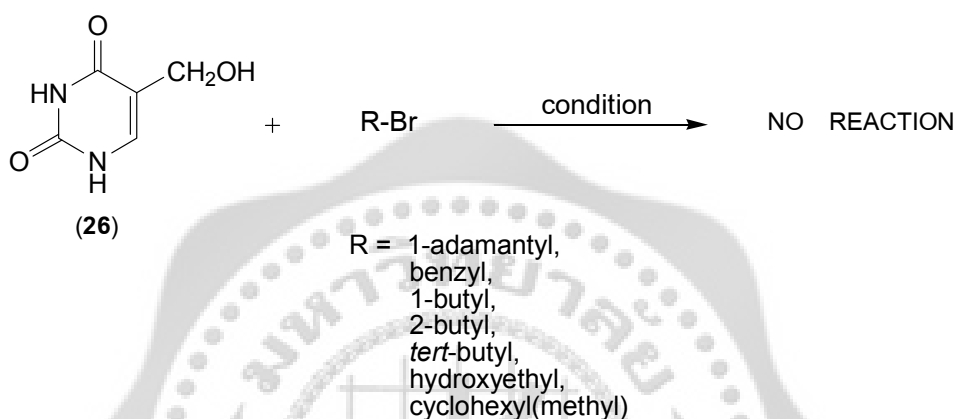
การศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25) กับ alkylating agent 7 ชนิด ได้แก่ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35), *tert*-butyl bromide (36), 2-bromoethanol (37) และ (bromomethyl)cyclohexane (38) พบว่าสาร (25) สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ได้กับ alkylating agent 4 ชนิดคือ benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35) และ (bromomethyl) cyclohexane (38) ผลิตภัณฑ์ที่ได้นั้นเกิดจากปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25) ที่ตำแหน่ง N1 คือสาร 120, 122, 123 และ 125 ผลิตภัณฑ์ที่เกิดที่ 2 ตำแหน่งคือ N1 และ N3 คือสาร 121 และ 124 ดังภาพประกอบ 32



ภาพประกอบ 32 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25)

1.2 5-(hydroxymethyl)uracil (26)

การศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 5-(hydroxymethyl)uracil (**26**) กับ alkylating agent 7 ชนิดดังกล่าวข้างต้นคือ 1-bromoadamantane (**32**), benzyl bromide (**33**), 1-butyl bromide (**34**), 2-butyl bromide (**35**), *tert*-butyl bromide (**36**), 2-bromoethanol (**37**) และ (bromomethyl) cyclohexane (**38**) พบว่าสาร (**26**) ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation กับ alkylating agent ดังกล่าวในสภาวะของปฏิกิริยาที่ทำการศึกษา ดังภาพประกอบ 33 และตาราง 2



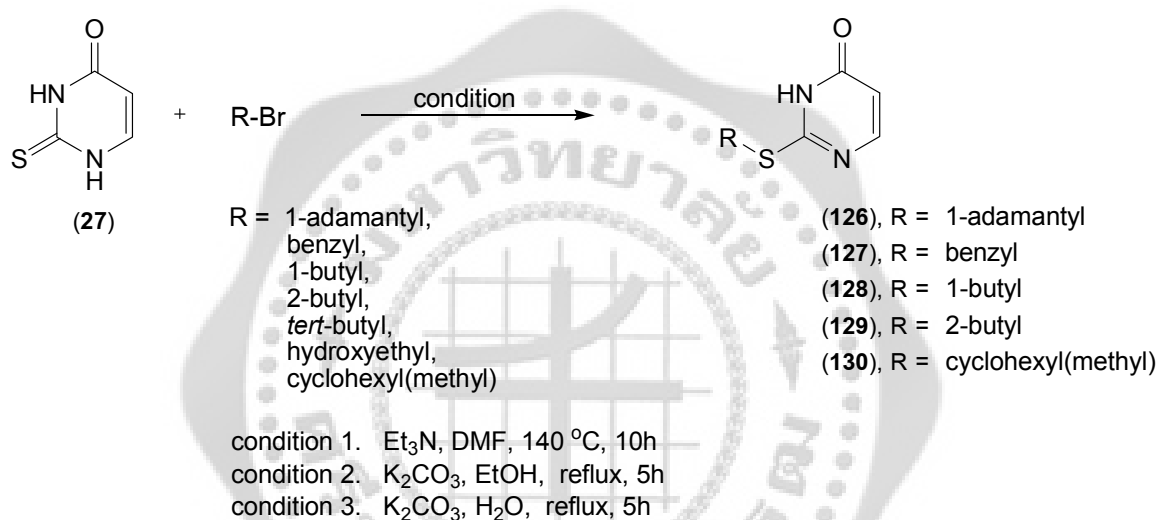
ภาพประกอบ 33 ปฏิกิริยา alkylation ของ 5-(hydroxymethyl)uracil (**26**)

ตาราง 2 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ 5-(hydroxymethyl)uracil (**26**)

Condition	Solvent	Catalyst	Ratio สาร 26 : R-Br	T (°C)	Time (h)	Result
1	<i>N,N</i> -dimethylformamide	triethylamine 4 หยด	1:1	140	7	no reaction
2	ethanol	K ₂ CO ₃ 0.0345 g	1:1	80	7	no reaction

1.3 2-thiouracil (27)

2-thiouracil (27) ทำปฏิกิริยากับ alkylating agent 7 ชนิดดังกล่าวคือ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35), *tert*-butyl bromide (36), 2-bromoethanol (37) และ (bromomethyl)cyclohexane (38) พบว่าสาร (27) สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ได้กับ alkylating agent 5 ชนิดคือ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35) และ (bromomethyl)cyclohexane (38) ได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา alkylation ที่ตำแหน่ง S ของ 2-thiouracil (25) คือสาร 126-130 ดังภาพประกอบ 34

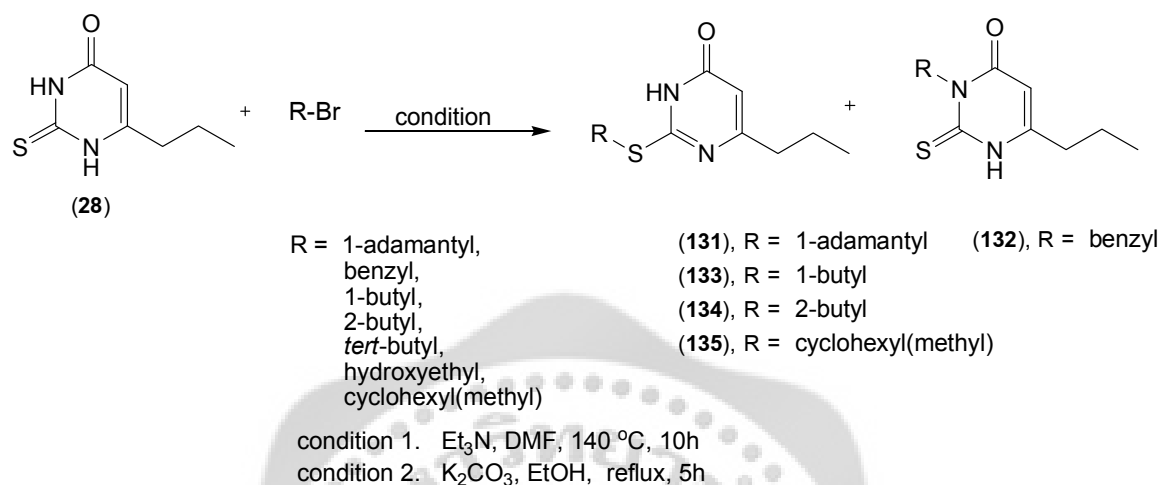


ภาพประกอบ 34 ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-thiouracil (27)

1.4 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)

4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) นำมาทำปฏิกิริยากับ alkylating agent 7 ชนิดคือ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35), *tert*-butyl bromide (36), 2-bromoethanol (37) และ (bromomethyl)cyclohexane (38) พบว่าสามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ได้กับ alkylating agent 5 ชนิดคือ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35) และ (bromomethyl)cyclohexane (38) ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา alkylation นั้นส่วนใหญ่เกิดที่ตำแหน่ง S ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) และได้สาร 131, 133-

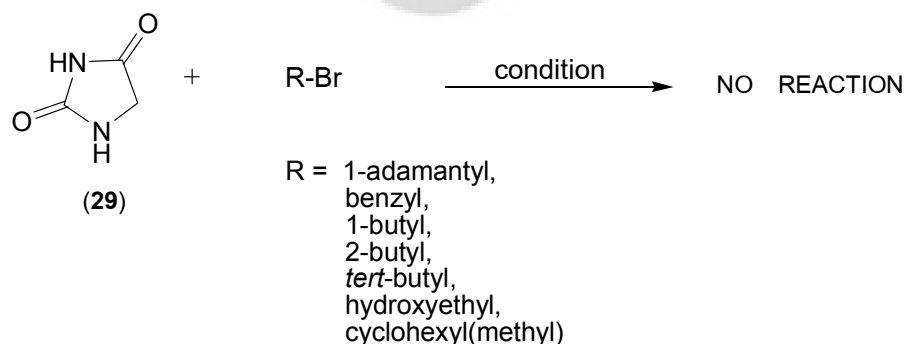
134 พบว่า มีเพียง 1 ผลิตภัณฑ์เท่านั้นคือ สาร **132** ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา alkylation ที่ตำแหน่ง N3 ดังภาพประกอบ 35



ภาพประกอบ 35 ปฏิกิริยา alkylation ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28)

1.5 hydantoin (29)

hydantoin (29) ทำปฏิกิริยากับ alkylating agent 7 ชนิดดังกล่าวข้างต้นคือ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35), *tert*-butyl bromide (36), 2-bromoethanol (37) และ (bromomethyl)cyclo heane (38) พบว่าสาร (29) ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation กับ alkylating agent ดังกล่าวในสภาวะของปฏิกิริยาที่ทำการศึกษา ดังภาพประกอบ 36 และตาราง 3



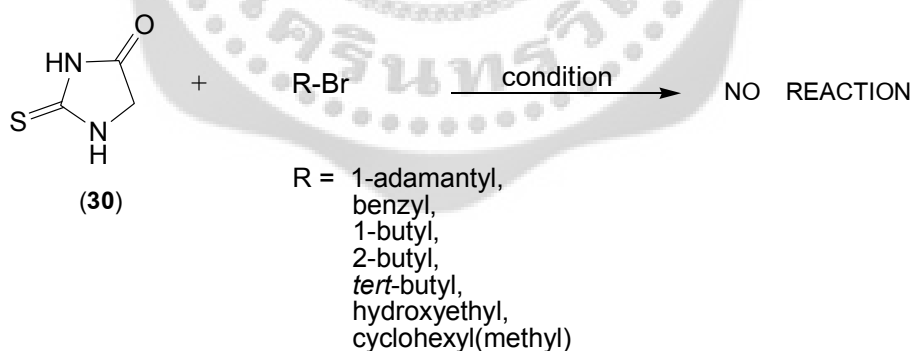
ภาพประกอบ 36 ปฏิกิริยา alkylation ของ hydantoin (29)

ตาราง 3 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ hydantoin (29)

Condition	Solvent	Catalyst	Ratio สาร 29 : R-Br	T (°C)	Time(h)	Result
1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	1:1	80	10	no reaction
2	DMF	KOH	1:1	140	7	no reaction

1.6 thiohydantoin (30)

ในทำนองเดียวกันการศึกษปฏิกิริยา alkylation ของ thiohydantoin (30) กับ alkylating agent 7 ชนิดได้แก่ 1-bromoadamantane (32), benzyl bromide (33), 1-butyl bromide (34), 2-butyl bromide (35), *tert*-butyl bromide (36), 2-bromoethanol (37) และ (bromomethyl)cyclohexane (38) พบว่าสาร (29) ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ในสภาวะของปฏิกิริยาที่ได้ทำการศึกษา ดังภาพประกอบ 37 และตาราง 4



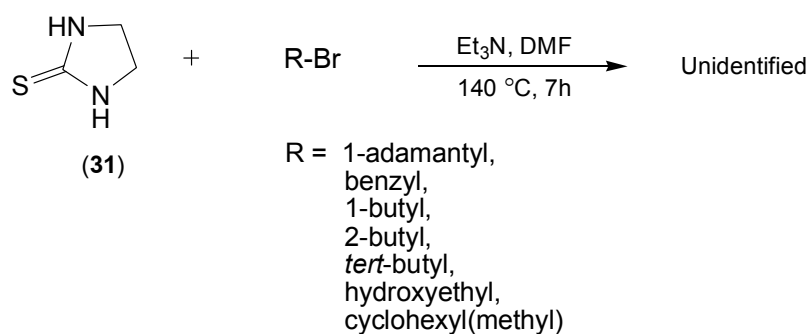
ภาพประกอบ 37 ปฏิกิริยา alkylation ของ thiohydantoin (30)

ตาราง 4 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ thiohydantoin (**30**)

Condition	Solvent	Catalyst	Ratio สาร 30 : R-Br	T (°C)	Time(h)	Result
1	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	1:1	80	10	no reaction
2	2% KOH, Ethanol	-	1:1	rt	24	no reaction
3	DMF	KOH	1:1	140	7	no reaction

1.7 2-imidazolidinethione (**31**)

การศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione (**31**) กับ alkylating agent 7 ชนิดดังนี้ 1-bromoadamantane (**32**), benzyl bromide (**33**), 1-butyl bromide (**34**), 2-butyl bromide (**35**), *tert*-butyl bromide (**36**), 2-bromoethanol (**37**) และ (bromomethyl)cyclohexane (**38**) พบว่าสาร (**31**) สามารถเกิดปฏิกิริยาได้กับ alkylating agent 4 ชนิดคือ 1-bromoadamantane (**32**), benzyl bromide (**33**), 1-butyl bromide (**34**) และ (bromomethyl)cyclohexane (**38**) จากการติดตามการเกิดปฏิกิริยาโดยใช้แผ่น TLC พบว่าแต่ละปฏิกิริยามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นมากกว่า 5 จุด หลังจากนั้นมาทำการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี แล้วทำการศึกษาโครงสร้างจากข้อมูล ¹H NMR พบว่าไม่สามารถระบุโครงสร้างสารได้ ดังภาพประกอบ 38 และตาราง 5



ภาพประกอบ 38 ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione (31)

ตาราง 5 สภาวะของปฏิกิริยา alkylation ของ 2-imidazolidinethione (31)

Condition	Solvent	Catalyst	Ratio สาร 31 : R-Br	T (°C)	Time(h)	Result
1	2% KOH, Ethanol	-	1:1	rt	24	no reaction
2	DMF	KOH	1:1	140	7	unidentified

2. ผลการศึกษาคุณสมบัติของสารบริสุทธิ์ที่ได้จากปฏิกิริยา alkylation

ผลการศึกษาคุณสมบัติและข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีของสารบริสุทธิ์ที่สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา alkylation ดังนี้

2.1 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (120)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 209-210 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า $R_f = 0.50$ (50% EtOAc –hexane)

IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3112, 3011, 1714, 1669

^1H NMR (CDCl_3) : แสดงในตาราง 6

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

329($M^+ + 1$, 5.82), 328(M^+ , 48.13), 91(100.00)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_9IN_2O_2 + H$: 328.9781

Found : 328.9791

Anal. Calcd for $C_{11}H_9IN_2O_2$: C 40.27 % ; H 2.76 % ; N 8.54 %

Found : C 40.86 % ; H 2.43 % ; N 8.52 %

2.2 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**121**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 70-71 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.72 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3051, 1698, 1651, 594

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 7

Mass Spectrum (EI): m/z (% relative intensity)

351($M^+ + 1$, 20.33), 350(M^+ , 69.42), 333(100.00), 308(32.97), 293(58.48),
252(72.27), 238 (30.76)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{12}H_{19}IN_2O_2 + H$: 350.2018

Found : 351.0567

Anal. Calcd for $C_{12}H_{19}IN_2O_2$: C 41.16 % ; H 5.47 % ; N 8.00 %

Found : C 42.05 % ; H 5.53 % ; N 9.17 %

2.3 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**122**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 175-176 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.25 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3022, 2949, 1667, 1606

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 8

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

295($M^+ + 1$, 10.97), 294(M^+ , 100.00), 238(97.07), 167(46.60)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_8H_{11}IN_2O_2 + H$: 294.9938

Found : 294.9940

Anal. Calcd for $C_8H_{11}IN_2O_2$: C 32.67 % ; H 3.77 % ; N 9.53 %

Found : C 32.81 % ; H 3.96 % ; N 9.48 %

2.4 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**123**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 194-195 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.47 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3159, 3034, 2962, 1716, 1654, 1599, 612

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 9

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_8H_{11}IN_2O_2 + H$: 294.9938

Found : 294.9941

Anal. Calcd for $C_8H_{11}IN_2O_2$: C 32.67 % ; H 3.77 % ; N 9.53 %

Found : C 33.04 % ; H 3.78 % ; N 9.91 %

2.5 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**124**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 138-139 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.70 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3075, 2924, 1701, 1653, 760

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 10

2.6 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**125**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 240-241 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.47 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3159, 3021, 2920, 1701, 1660, 1606, 622

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 11

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

335($M^+ + 1$, 12.84), 334(M^+ , 76.68), 252(11.45), 238(100.00), 208(12.14)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_{15}IN_2O_2 + H$: 335.0251

Found : 335.0252

Anal. Calcd for $C_{11}H_{15}IN_2O_2$: C 39.54 % ; H 4.52 % ; N 8.38 %

Found : C 40.08 % ; H 4.62 % ; N 8.71 %

2.7 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 165-166 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.38 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3287, 2915, 1667, 1565, 1526

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 12

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

263($M^+ + 1$, 13.87), 262(M^+ , 49.62), 261(70.46), 135(100.00)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{14}H_{18}N_2OS + H$: 263.1213

Found : 263.1218

Anal. Calcd for $C_{14}H_{18}N_2OS$: C 64.09 % ; H 6.91 % ; N 10.68 %

Found : C 65.06 % ; H 6.68 % ; N 10.66 %

2.8 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 220-221 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.2 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 3200, 3071, 1731, 1504

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 13

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

219($M^+ + 1$, 12.44), 218(M^+ , 100.00), 185(56.56), 91(26.94)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_{11}H_{10}N_2OS + H$: 219.0587

Found : 219.0582

Anal. Calcd for $C_{11}H_{10}N_2OS$: C 60.53 % ; H 4.62 % ; N 12.83 %

Found : C 61.44 % ; H 4.60 % ; N 12.74 %

2.9 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one (**128**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 89-90 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.37 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 2952, 1652, 1541

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 14

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

185($M^+ + 1$, 100.00), 184(M^+ , 6.60), 252(11.45), 137(23.17)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_8H_{12}N_2OS + H$: 185.0743

Found : 185.0749

Anal. Calcd for $C_8H_{12}N_2OS$: C 52.15 % ; H 6.56 % ; N 15.20 %

Found : C 52.59 % ; H 6.26 % ; N 15.10 %

2.10 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (**129**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 90-91 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.45 (50% EtOAc – hexane)

IR ν_{max} cm^{-1} : 2969, 2923, 2871, 1653

^1H NMR ($CDCl_3$) : แสดงในตาราง 15

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $C_8H_{12}N_2OS + H$: 85.0743

Found : 185.0737

Anal. Calcd for $C_8H_{12}N_2OS$: C 52.15 % ; H 6.56 % ; N 15.20 %

Found : C 52.46 % ; H 6.56 % ; N 15.57 %

2.11 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (**130**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 150-151 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า $R_f = 0.40$ (50% EtOAc – hexane)

IR $V_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2927, 2851, 1658

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : แสดงในตาราง 16

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

226($M^+ + 1$, 13.09), 225(M^+ , 100.00), 178(7.45), 129(60.25)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 225.1056

Found : 225.1050

Anal. Calcd For $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: C 58.90 % ; H 7.19 % ; N 12.49 %

Found : C 57.64 % ; H 6.65 % ; N 12.01 %

2.12 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (**131**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 193-194 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า $R_f = 0.67$ (50% EtOAc – hexane)

IR $V_{\max} \text{ cm}^{-1}$: 2963, 2907, 2848, 1654

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : แสดงในตาราง 17

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

305($M^+ + 1$, 28.39), 304(M^+ , 35.80), 271(72.21), 171(13.90), 135(100.00)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 305.1682

Found : 305.1692

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$: C 67.07 % ; H 7.95 % ; N 9.20 %

Found : C 68.02 % ; H 7.58 % ; N 9.27 %

2.13 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (**132**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 159-160 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า $R_f = 0.31$ (50% EtOAc – hexane)

IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3173, 3115, 2960, 1651

^1H NMR (CDCl_3) : แสดงในตาราง 18

Mass Spectrum (EI) : m/z (% relative intensity)

261($M^+ + 1$, 17.82), 260(M^+ , 100.00), 91(17.60)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 261.1056

Found : 261.1065

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$: C 64.58 % ; H 6.19 % ; N 10.76 %

Found : C 65.10 % ; H 6.37 % ; N 11.02 %

2.14 2-(1-butylthio)-6-propylpyrimidin-4(3H)-one (**133**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 79-80 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.41 (50% EtOAc – hexane)

IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2952, 2931, 2870, 1665

^1H NMR (CDCl_3) : แสดงในตาราง 19

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 227.1213

Found : 227.1210

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: C 58.37 % ; H 8.02 % ; N 12.38 %

Found : C 58.78 % ; H 8.06 % ; N 12.60 %

2.15 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3H)-one (**134**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 44-45 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า R_f = 0.61 (50% EtOAc – hexane)

IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2961, 2930, 1654, 1535

^1H NMR (CDCl_3) : แสดงในตาราง 20

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 227.1213

Found : 227.1209

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}$: C 58.37 % ; H 8.02 % ; N 12.38 %

Found : C 59.24 % ; H 8.00 % ; N 13.19 %

2.16 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (**135**)

มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว mp 94-95 °C

สามารถละลายได้ใน dichloromethane

ค่า $R_f = 0.5$ (50% EtOAc – hexane)

IR $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3202, 2923, 1651, 1530

^1H NMR (CDCl_3) : แสดงในตาราง 21

Mass Spectrum (EI): m/z (% relative intensity)

267($M^+ + 1$, 70.86), 266(M^+ , 2.65), 184(40.09), 171(100.00), 142(62.12)

HR-TOF-MS(ESI positive) m/z ($M^+ + 1$) : calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$: 267.1526

Found : 267.1527

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}$: C 63.12 % ; H 8.32 % ; N 10.52 %

Found : C 63.98 % ; H 7.85 % ; N 10.53 %

3. ผลการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ

3.1. การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง (Cytotoxic assay)

จากการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) และเซลล์มะเร็งเยื่อบุช่องปาก (KB) ของสาร **120, 122, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133, 135** พบว่าสาร **131** และ **135** แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) มีค่า $\text{IC}_{50} = 50 \mu\text{g/mL}$ และ มีค่า $\text{IC}_{50} = 30 \mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ และพบว่าสาร **135** แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเยื่อบุช่องปาก (KB) มีค่า $\text{IC}_{50} = 25 \mu\text{g/mL}$

3.2 การทดสอบฤทธิ์ต้านจุลชีพ

พบว่า สาร **120, 122, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133, 135** ทุกตัวมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Branhamella catarrhalis* มีค่า MIC = 32-128 $\mu\text{g/mL}$

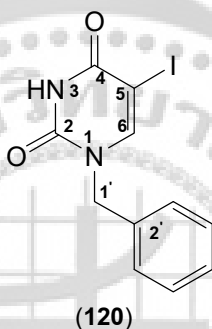
บทที่ 5

สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

การวิเคราะห์โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์

นำสารสังเคราะห์ที่ได้มาวิเคราะห์หาสูตรโครงสร้าง โดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปีดังต่อไปนี้

1.1 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (120)



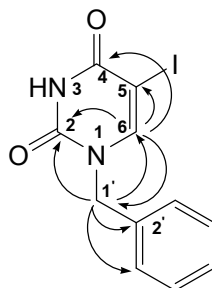
สาร(120) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว สามารถละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 209-210 °C

ข้อมูล IR (cm⁻¹) ของ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (120) พบค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังต่อไปนี้ ที่ตำแหน่ง 3112 พบค่าการดูดกลืนของ =C-H แบบยืดของวงแหวนอะโรมาติก ที่ตำแหน่ง 3011 พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 1714 พบค่าการดูดกลืนของ C=O แบบยืดของ lactam ที่ตำแหน่ง 1669 พบค่าการดูดกลืนของ C=C แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1612 พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบงอของเอไมด์

ข้อมูล ¹H NMR ของ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (120) ได้แสดงในตาราง 6 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 10.46 (br, 1H, N-3) และ 8.17 (s, 1H, H-6) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง 5-iodouracil และพบช่วงสัญญาณที่ δ (ppm) 5.01 (s, 2H, H-1')และ 7.30-7.42 (m, 5H, Ar-H) ซึ่งเป็นลักษณะสัญญาณของหมู่ benzyl

จากข้อมูล HMBCดังภาพประกอบ 39 ของ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (120) พบว่าโปรตอนที่ตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1',

C-2, C-5 และ C-4 และโปรตอนตำแหน่ง H-1' ก็แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6 และ C-2'



(120)

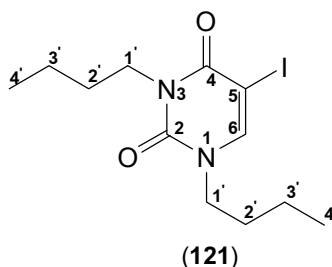
ภาพประกอบ 39 ข้อมูล HMBC ของสาร (120) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนตำแหน่ง H-1' และ H-6

จากความสัมพันธ์ดังกล่าวระหว่างโปรตอนตำแหน่ง H-6 กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1' และโปรตอนตำแหน่ง H-1' กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2 และ C-6 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25) เกิดที่ตำแหน่ง N1 และให้ผลิตภัณฑ์ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (120) ผลที่ได้นี้เป็นทำนองเดียวกับงานวิจัยที่กอนเดลาและคณะ (Gondela; et al. 2005: 2107-2112) ซึ่งได้ศึกษาเกี่ยวกับปฏิกิริยา alkylation ของ uracil กับ alkylating agent ชนิดต่างๆ พบว่าส่วนใหญ่เกิดการแทนที่ตรงตำแหน่ง N1 และหากเกิดการแทนที่มากกว่า 1 ตำแหน่งจะเกิดการแทนที่ตรงตำแหน่ง N3 ต่อไป จึงมีความเป็นไปได้ที่จะพบผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 เพียงอย่างเดียว หรือทั้ง N1 และ N3

ตาราง 6 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR spectrum ของ 1-benzyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*, 3*H*)-dione (**120**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	150.79	-	-	-	H-1', H-6
N-3	10.46	-	-	-	-	-
C-4	-	160.28	-	-	-	H-6
C-5	-	67.17	-	-	-	H-6
C-6	-	149.48	-	CH	H-6	H-1'
H-6	8.17	-	-	-	C-6	C-1', C-2', C-5, C-4
C-1'	-	50.86	-	CH ₂	H-1'	H-6
H-1'	5.01	-	-	-	C-1'	C-2', C-6', C-2
C-2	-	136.63	-	-	-	H-1', Ar-H
Ar-C	-	127.88	-	CH	Ar-H	H-1', Ar-H
		127.97				
		128.73				
Ar-H	7.30-7.42	-	Ar-H	-	Ar-C	Ar-C, C-1', C-2'

1.2 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (121)

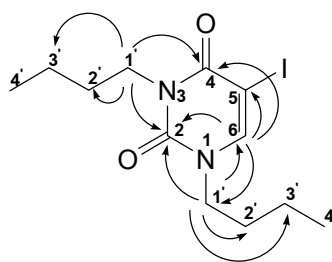


สาร(121) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมน้ำตาลอ่อน สามารถละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 70-71 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (121) พบค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3051 พบค่าการดูดกลืนของ C=CH ที่ตำแหน่ง 2959 พบค่าการดูดกลืนของ C-H แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1698 พบค่าการดูดกลืนของ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1651 พบค่าการดูดกลืนของ C=C แบบยืด ที่ตำแหน่ง 594 พบค่าการดูดกลืนของ C-I ไม่พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ เมื่อทำการเปรียบเทียบกับสารตั้งต้น ซึ่งมีความเป็นไปได้ว่าจะเกิดการแทนที่ที่ 2 ตำแหน่งคือ N1 และ N3

ข้อมูล ^1H NMR ของ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (121) ได้แสดงในตาราง 7 พบสัญญาณ ที่ δ (ppm) 7.6 (s, 1H, H-6) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง 5-iodouracil และพบช่วงสัญญาณ ที่ δ (ppm) 3.76 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-1'), 4.00 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-1''), 1.57-1.74 (m, 2H, H-2', H-2''), 1.32-1.44 (m, 2H, H-3', H-3'') และ 0.93 - 1.01 (m, 3H, H-4', H-4'') ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของหมู่ 1-butyl 2 กลุ่ม

พิจารณาข้อมูล HMBC ของ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (121) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1', C-2, C-4 และ C-5 และที่โปรตอนตำแหน่ง H-1' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6, C-2' และ C-3' จากความสัมพันธ์ดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25) เกิดที่ตำแหน่ง N1 และยังพบความสัมพันธ์ของโปรตอนตำแหน่ง H-1'' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-4, C-2'' และ C-3'' ด้วย จึงแสดงให้เห็นว่า สาร(25) เกิดปฏิกิริยา alkylation ทั้ง 2 ตำแหน่งคือ ที่ตำแหน่ง N1 และ N3 ให้ผลิตภัณฑ์ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (121) ดังภาพประกอบ 40



(121)

ภาพประกอบ 40 ข้อมูล HMBC ของสาร (121) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-6 และ H-1''



ตาราง 7 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 1,3-di(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (121)

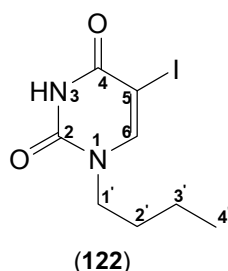
ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	150.97	-	-	-	H-1', H-1'', H-6
C-4	-	160.05	-	-	-	H-1'', H-6
C-5	-	67.57	-	-	-	H-6
C-6	-	146.74	-	CH	H-6	H-1
H-6	7.6	-	-	-	C-6	C-1', C-2', C-4', C-5'
C-1'	-	49.89	-	CH ₂	H-1'	H-6', H-2', H-3'
H-1'	3.76	-	H-2'	-	C-1'	C-2', C-6', C-2'', C-3'
C-2'	-	31.20	-	CH ₂	H-2'	H-1', H-3', H-4'
H-2'	1.57-1.74	-	H-1', H-3'	-	C-2'	C-1', C-3', C-4'
C-3'	-	20.13	-	CH ₂	H-3'	H-1', H-2', H-4'
H-3'	1.32-1.44	-	H-2', H-4'	-	C-3'	C-1', C-2', C-4'
C-4'	-	13.69	-	CH ₃	H-4'	H-2', H-3'
H-4'	0.93-1.01	-	H-3'	-	C-4'	C-2', C-3'
C-1''	-	42.88	-	CH ₂	H-1''	H-2'', H-3''
H-1''	4.00	-	H-2''	-	C-1''	C-2', C-4', C-2'', C-3''
C-2''	-	29.50	-	CH ₂	H-2''	H-1'', H-3'', H-4''

ตาราง 7 (ต่อ)

ตำแหน่ง	¹ H NMR (ppm)	¹³ C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
H-2''	1.57-1.74	-	H-1'', H-3''	-	C-2''	C-1'', C-3'', C-4''
C-3''	-	19.68	-	CH ₂	H-3''	H-1'', H-2'', H-4''
H-3''	1.32-1.44	-	H-2'', H-4''	-	C-3''	C-1'', C-2'', C-4''
C-4''	-	13.57	-	CH ₃	H-4''	H-2'', H-3''
H-4''	0.93-1.01	-	H-3''	-	C-4''	C-2'', C-3''



1.3 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (122)

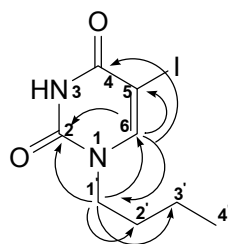


สาร(122) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 175-176 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (122) พบค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3022 พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 2949 พบค่าการดูดกลืนของ C-H ที่ตำแหน่ง 1667 พบค่าการดูดกลืนของ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1606 พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบงอของหมู่เอไมด์

ข้อมูล ^1H NMR ของ 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (122) ได้แสดงในตาราง 8 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 8.86 (br, 1H, N-3), 7.59 (s, 1H, H-6) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง 5-iodouracil และพบช่วงสัญญาณที่ δ (ppm) 3.73 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 1.66 (quintet, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2'), 1.35 (sextet, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-3'), 0.95 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4') ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของ 1-butyl

พิจารณาข้อมูล HMBC ของ 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (122) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1', C-2, C-4 และ C-5 และที่โปรตอนตำแหน่ง H-1' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6, C-2' และ C-3' จากข้อมูล HMBC แสดงความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนตำแหน่ง H-6 กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1' และโปรตอนตำแหน่ง H-1' กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าเกิดปฏิกิริยา alkylation ของ 5-iodouracil (25) ที่ตำแหน่ง N1 และให้ผลิตภัณฑ์ 1-(1-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (122) ดังภาพประกอบ 41



(122)

ภาพประกอบ 41 ข้อมูล HMBC ของสาร (122) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-6

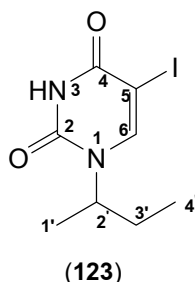
จากผลการทดลองพบว่าสาร(25) เกิดปฏิกิริยา alkylation กับ 1-butyl bromide ได้สารหมายเลข(122) เป็นผลิตภัณฑ์หลักเกิดจากการแทนที่ที่ N1 และได้สารหมายเลข(121) เป็นผลิตภัณฑ์รองเกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 และ N3



ตาราง 8 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 1-butyl-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**122**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	150.34	-	-	-	H-1',H-6
N-3	8.86	-	-	-	-	-
C-4	-	160.31	-	-	-	H-6
C-5	-	67.46	-	-	-	H-6
C-6	-	148.87	-	CH	H-6	H-1'
H-6	7.59	-	-	-	C-6	C-1', C-2, C-4, C-5
C-1'	-	48.98	-	CH ₂	H-1'	H-6, H-2', H-3
H-1'	3.73	-	H-2'	-	C-1'	C-2, C-6, C-2', C-3
C-2'	-	31.19	-	CH ₂	H-2'	H-1', H-3', H-4
H-2'	1.66	-	H-1', H-3'	-	C-2'	C-1', C-3', C-4
C-3'	-	19.62	-	CH ₂	H-3'	H-1', H-2', H-4
H-3'	1.35	-	H-2', H-4'	CH ₂	C-3'	C-1', C-2', C-4
C-4'	-	13.58	-	CH ₃	H-4'	H-2',H-3
H-4'	0.95	-	H-3	-	C-4'	C-2, C-3

1.4 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123)

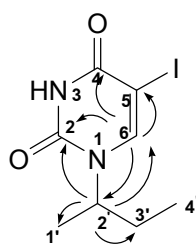


สาร(123) มีลักษณะเป็นของแข็งใสไม่มีสี ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 194-195 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123) พบค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3159 พบค่าการดูดกลืนของ C-H (sp^2) แบบยืด ที่ตำแหน่ง 3034 พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 2962 พบค่าการดูดกลืนของ C-H (sp^3) แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1716 พบค่าการดูดกลืนของ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1654 พบค่าการดูดกลืนของ C=C ที่ตำแหน่ง 1599 พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบงอของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 612 พบค่าการดูดกลืนของ C-I

ข้อมูล ^1H NMR ของ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123) ได้แสดงในตาราง 9 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 8.73 (br, 1H, N-3), 7.53 (s, 1H, H-6) ซึ่งเป็นโปรตอนของวง 5-iodouracil และพบช่วงสัญญาณที่ δ (ppm) 1.31 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-1'), 4.59 (sextet, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-2'), 1.57-1.68 (m, 2H, H-3') และ 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4') ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของหมู่ 2-butyl

เมื่อพิจารณา HMBC ของ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2', C-2, C-4 และ C-5 และที่โปรตอนตำแหน่ง H-2' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6, C-1', C-3' และ C-4' จากความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนตำแหน่ง H-6 กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2' และโปรตอนตำแหน่ง H-2' กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6 ตามลำดับ จึงแสดงให้เห็นว่า 5-iodouracil (25) เกิดปฏิกิริยา alkylation ที่ตำแหน่ง N1 และให้ผลิตภัณฑ์ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (123) ดังภาพประกอบ 42



(123)

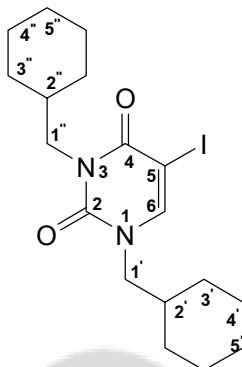
ภาพประกอบ 42 ข้อมูล HMBC ของสาร (123) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-2', H-6



ตาราง 9 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 1-(2-butyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**123**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	150.61	-	-	-	H-6, H-2'
N-3	8.73	-	-	-	-	-
C-4	-	159.67	-	-	-	H-6
C-5	-	67.87	-	-	-	H-6
C-6	-	145.21	-	CH	H-6	H-2'
H-6	7.53	-	-	-	C-6	C-2', C-2', C-4', C-5'
C-1	-	19.64	-	CH ₃	H-1'	H-2', H-3'
H-1	1.31	-	H-2'	-	C-1'	C-2', C-3'
C-2'	-	53.78	-	CH	H-2'	H-6, H-1', H-3', H-4'
H-2'	4.59	-	H-1', H-3'	-	C-2'	C-2', C-6', C-1', C-3', C-4'
C-3'	-	28.69	-	CH ₂	H-3'	H-1', H-2', H-4'
H-3'	1.57-1.68	-	H-2', H-4'	-	C-3'	C-1', C-2', C-4'
C-4	-	10.52	-	CH ₃	H-4'	H-2', H-3'
H-4	0.9	-	H-3'	-	C-4'	C-2', C-3'

1.5 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (124)



(124)

สาร(124) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 138-139 °C

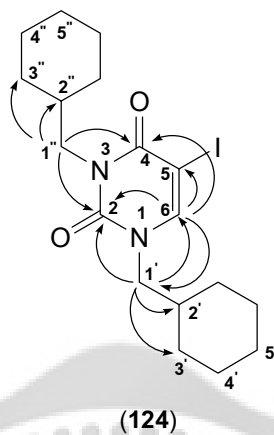
ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (124) มีค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3075 พบค่าการดูดกลืนของ C-H (sp^2) แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2924 พบการดูดกลืนของ C-H (sp^3) แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1701 พบค่าการดูดกลืนของ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1653 พบค่าการดูดกลืนของ C=C ที่ตำแหน่ง 760 พบค่าการดูดกลืนของ C-I

จากข้อมูลนี้ไม่พบค่าการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ จึงมีความเป็นไปได้ว่าจะเกิดการแทนที่ทั้ง 2 ตำแหน่ง (N1,N3)

ข้อมูล ^1H NMR ของ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (124) ได้แสดงในตาราง 10 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 7.53 (s, 1H, H-6) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง 5-iodouracil และพบช่วงสัญญาณที่ δ (ppm) 3.56 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz, H-1'), 3.84 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1'') และ 0.89-1.81 (m, H-2', H-2'', H-3', H-3'', H-4', H-4'', H-5', H-5'') ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง cyclohexylmethyl

จากข้อมูล HMBC ของ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(124) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1', C-2, C-4 และ C-5 และโปรตอนตำแหน่ง H-1' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6, C-2' และ C-3' จากความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนตำแหน่ง H-6 กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1' และโปรตอนตำแหน่ง H-1' กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6 นี้ แสดงให้เห็นว่าเกิดปฏิกิริยาแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 นอกจากนี้ที่โปรตอนตำแหน่ง H-1'' ยังแสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2 และ C-4 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง N3 ด้วยเช่นกัน ได้

ผลิตภัณฑ์ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**124**) ซึ่งเกิดจาก
ปฏิกิริยา alkylation ทั้งตำแหน่ง N1 และ N3 ดังภาพประกอบ 43

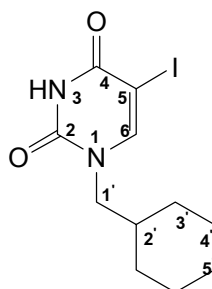


ภาพประกอบ 43 ข้อมูล HMBC ของสาร(124) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที
ตำแหน่ง H-1', H-6 และ H-1''

ตาราง 10 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4 (1*H*,3*H*)-dione (**124**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	151.33	-	-	-	H-6, H-1', H-1''
C-4	-	160.33	-	-	-	H-6, H-1''
C-5	-	67.28	-	-	-	H-6
C-6	-	147.29	-	CH	H-6	H-1'
H-6	7.53	-	-	-	C-6	C-1', C-2', C-4', C-5'
C-1'	-	56.17	-	CH ₂	H-1'	H-6, H-2', H-3'
H-1'	3.56	-	H-2'	-	C-1'	C-2', C-6' C-2'', C-3'
C-2'	-	37.37	-	CH	H-2'	H-1', H-3', H-4'
C-3'	-	30.76	-	CH ₂	H-3'	-
C-4'	-	25.77	-	CH ₂	H-4'	-
C-5'	-	26.29	-	CH ₂	H-5'	-
C-1''	-	48.80	-	CH ₂	H-1''	H-2'', H-3''
C-2''	-	36.19	-	CH	H-2''	-
C-3''	-	30.39	-	CH ₂	H-3''	-
C-4''	-	25.51	-	CH ₂	H-4''	-
C-5''	-	26.11	-	CH ₂	H-5''	-
H-1''	3.84	-	H-2''	-	C-1''	C-2', C-4', C-2'', C-3''
H-2', H-2''	0.89-1.81	-	-	-	C-2', C-2''	-
H-3', H-3''					C-3', C-3''	
H-4', H-4''					C-4', C-4''	
H-5', H-5''					C-5', C-5''	

1.6 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (125)



(125)

สาร(125) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 240-241 °C

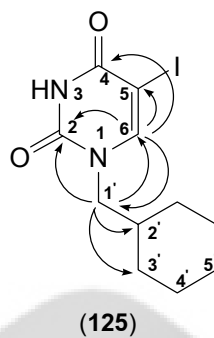
ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (125) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3159 เป็นการดูดกลืนของ C-H (sp^2) แบบยืด ที่ตำแหน่ง 3021 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 2920 เป็นการดูดกลืนของ C-H (sp^3) แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1701 เป็นค่าการดูดกลืนของหมู่ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1660 เป็นการดูดกลืนของ C=C แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1606 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบงอของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 622 เป็นการดูดกลืนของ C-I

จากข้อมูล IR พบว่ามีการแสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ 3021 cm^{-1} เป็นค่าที่ไม่พบในสาร 1,3-bis(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (124) ซึ่งได้กล่าวแล้วในหัวข้อ 1.5 จึงมีความเป็นไปได้ว่าสาร 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (125) เกิดจากการแทนที่ที่ 1 ตำแหน่งเท่านั้น เมื่อพิจารณาจากงานวิจัยที่ได้เสนอไว้ดังกล่าวข้างต้น (Gondela; et al. 2005: 2107-2112) ปฏิกริยาการเกิดสาร 125 น่าจะเป็นตำแหน่ง N1

ข้อมูล ^1H NMR ของ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (125) ได้แสดงในตาราง 11 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 9.04 (br, 1H, N-3), 7.54 (s, 1H, H-6) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง 5-iodouracil และพบสัญญาณที่ δ (ppm) 3.54 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 0.92-1.75 (m, H-2', H-3', H-4', H-5') ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของหมู่ cyclohexylmethyl

จากข้อมูล HMBC ของ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione(125) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-1', C-2', C-4 และ C-5 ในทำนองเดียวกันที่โปรตอนตำแหน่ง H-1' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-6,

C-2' และ C-3' แสดงให้เห็นว่าเกิดปฏิกิริยา alkylation ที่ตำแหน่ง N1 ตามที่กล่าวไว้ข้างต้น และให้ผลิตภัณฑ์ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (**125**) ดังภาพประกอบ 44

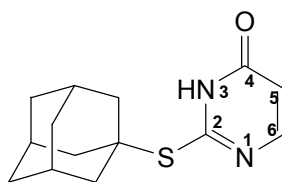


ภาพประกอบ 44 ข้อมูล HMBC ของสาร (**125**) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-6

ตาราง 11 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR spectrum ของ 1-(cyclohexylmethyl)-5-iodopyrimidine-2,4 (1*H*,3*H*)-dione (**125**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	150.58	-	-	-	H-6, H-1'
N-3	9.04	-	-	-	-	-
C-4	-	160.38	-	-	-	H-6
C-5	-	67.14	-	-	-	H-6
C-6	-	149.36	-	CH	H-6	H-1'
H-6	7.54	-	-	-	C-6	C-1, C-2, C-4, C-5
C-1'	-	55.13	-	CH ₂	H-1'	H-6, H-2', H-3'
H-1'	3.54	-	H-2'	-	C-1'	C-2, C-6, C-2', C-3'
C-2'	-	37.35	-	CH	H-2'	H-1, H-3', H-4'
C-3'	-	30.30	-	CH ₂	H-3'	H-1, H-2', H-5', H-4'
C-4'	-	25.47	-	CH ₂	H-4'	H-2, H-3', H-5'
C-5'	-	26.07	-	CH ₂	H-5'	H-3, H-4'
H-2'	0.92-1.75	-	H-1', H-3'	-	C-2'	C-1, C-3', C-4'
H-3'	0.92-1.75	-	H-2', H-4'	-	C-3'	C-1', C-2', C-4, C-5'
H-4'	0.92-1.75	-	H-3', H-5'	-	C-4'	C-2, C-5', C-3'
H-5'	0.92-1.75	-	H-4'	-	C-5'	C-3, C-4'

1.7 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126)



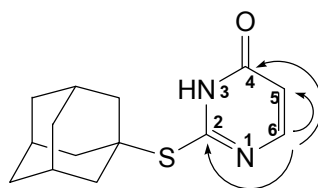
(126)

สาร(126) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 165-166 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) พบค่าการดูดกลืนที่สำคัญของหมู่ฟังก์ชันดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3287 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 2915 เป็นการดูดกลืนของ =C-H แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1667 เป็นการดูดกลืนของ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1565 เป็นการดูดกลืนของ C=C แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1526 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบงอของหมู่เอไมด์

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) ดังแสดงในตาราง 12 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 6.62 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-5), 7.83 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-6) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของวง 2-thiouracil และพบช่วงสัญญาณที่ δ (ppm) 1.67-2.26 (m, 15H, 1-adamantyl) ซึ่งเป็นสัญญาณโปรตอนของ 1-adamantyl (32)

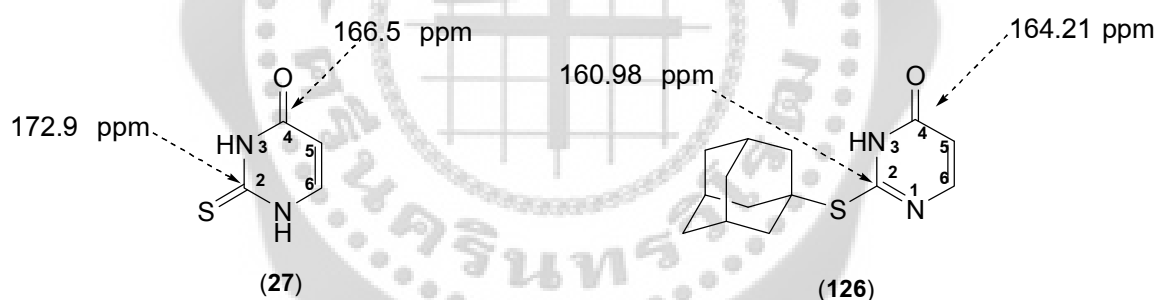
จากข้อมูล HMBC ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-4 และ C-5 แต่โปรตอนตำแหน่ง H-6 ไม่แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนของ 1-adamantyl ดังนั้นสาร 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) ไม่ได้เกิดจากปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 เมื่อพิจารณาต่อไปที่ตำแหน่งอื่นๆ พบว่ายังไม่สามารถสรุปได้ว่าจะเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง S หรือ N3 ดังภาพประกอบ 45



(126)

ภาพประกอบ 45 ข้อมูล HMBC ของสาร (126) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนตำแหน่ง H-6

ผู้วิจัยจึงได้ทำการเปรียบเทียบค่าสัญญาณ ^{13}C NMR ที่ δ (ppm) ตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของ 2-thiouracil (27) ที่เป็นสารตั้งต้น กับตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) ที่เป็นผลิตภัณฑ์ พบว่าที่คาร์บอนตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของ สารตั้งต้น มีค่า δ (ppm) 172.9, 166.5 ตามลำดับ ส่วนคาร์บอนตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) ที่เป็นผลิตภัณฑ์มีค่า δ (ppm) 160.98, 164.21 ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 46



ภาพประกอบ 46 ค่า ^{13}C NMR ของสาร (27) และสาร (126) ที่ตำแหน่ง C-2 และ C-4

จากข้อมูลข้างต้นพบว่าค่า ^{13}C NMR ที่ตำแหน่ง C-2 ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126) เกิดการเปลี่ยนแปลงและมีค่า δ = 160.98 ppm โดยที่ตำแหน่ง C-2 ของ 2-thiouracil (27) ที่เป็นสารตั้งต้นนั้นแสดงที่ δ 172.9 ppm จึงความเป็นไปได้มีสูงว่าผลิตภัณฑ์จะเกิดจากการเข้าแทนที่ที่ตำแหน่ง S อะตอม มากกว่าที่ตำแหน่ง N3

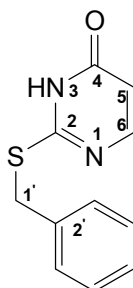
จากข้อมูลที่ได้ทำให้สรุปได้ว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 2-thiouracil (27) เกิดที่ตำแหน่ง S และให้ผลิตภัณฑ์ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3H)-one (126)

ตาราง 12 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 2-(1-adamantylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one (**126**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	160.98	-	-	-	H-6
C-4	-	164.21	-	-	-	H-5,H-6
C-5	-	111.54	-	CH	H-5	H-6
H-5	6.22	-	H-6	-	C-5	C-4,C-6
C-6	-	154.53	-	CH	H-6	H-5
H-6	7.83	-	H-5	-	C-6	C-2, C-4, C-5
1-Adamantyl- H	1.67-2.26	-	-	-	-	-
1-Adamantyl- C	29.34- 53.37	-	-	-	-	-



1.8 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127)



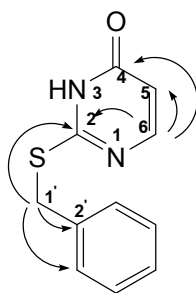
(127)

สาร(127)มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 220-221 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3200 เป็นการดูดกลืนของ =C-H แบบยืดของวงแหวนอะโรมาติก ที่ตำแหน่ง 3071 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบยืดของหมู่เอไมด์ ที่ตำแหน่ง 1731 เป็นการดูดกลืนของหมู่ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1504 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบงอของหมู่เอไมด์

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127) แสดงในตาราง 13 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 6.22 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-5) และ 7.88 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz, H-6) ซึ่งเป็นโปรตอนของวง 2-thiouracil และพบสัญญาณที่ δ (ppm) 4.41 (s, 2H, H-1') และ 7.25-7.38 (m, 5H, Ar-H) ซึ่งเป็นสัญญาณของหมู่ benzyl จึงแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีการเพิ่มหมู่ benzyl เข้าที่วง 2-thiouracil (27) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น

จากข้อมูล HMBC ของ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127) ที่ตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับ C-4 และ C-6 ที่ตำแหน่ง H-6 สัมพันธ์กับ C-2, C-4 และ C-5 ที่ตำแหน่ง H-1' สัมพันธ์กับ C-2, C-2' และ Ar-C จากความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้ประกอบกับสัญญาณของ C-2 แสดงที่ δ 161.78 ppm จึงเป็นการแสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 2-thiouracil (27) เกิดที่ตำแหน่ง S และให้ผลิตภัณฑ์ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127) ดังภาพประกอบ 47



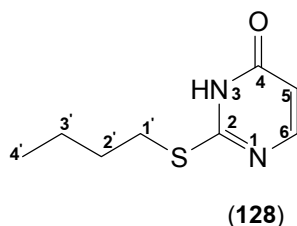
(127)

ภาพประกอบ 47 ข้อมูล HMBC ของสาร (127) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-6

ตาราง 13 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 2-(benzylthio)pyrimidine-4(3H)-one (127)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	161.78	-	-	-	H-6, H-1'
N-3	-	-	-	-	-	-
C-4	-	164.69	-	-	-	H-5, H-6
C-5	-	111.07	-	CH	H-5	H-6
H-5	6.22	-	H-6	-	C-5	C-4, C-6
C-6	-	154.62	-	CH	H-6	H-5
H-6	7.88	-	H-5	-	C-6	C-2, C-4, C-5
C-1'	-	35.02	-	CH ₂	H-1'	ArH
H-1'	4.41	-	-	-	C-1'	C-2, C-2', ArC
C-2'	-	135.74	-	-	-	H-1', ArH
Ar-C	-	127.78- 129.21	-	CH	Ar-H	H-1', ArH
Ar-H	7.25-7.38	-	-	-	Ar-C	C-1', C-2', ArC

1.9 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128)

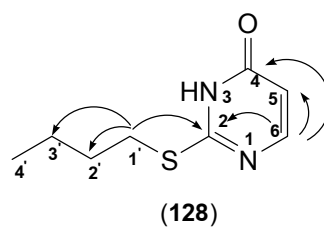


สาร(128) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 89-90 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 2952 เป็นการดูดกลืนของ C-H แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1652 เป็นการดูดกลืนของหมู่ C=O แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128) ได้แสดงในตาราง 14 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 6.21 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-5) และ 7.85 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, H-6) ซึ่งเป็นโปรตอนของวง 2-thiouracil และพบสัญญาณที่ δ (ppm) 3.18 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 1.72 (quintet, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-2'), 1.49 (sextet, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-3') และ 0.91 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4') ซึ่งเป็นสัญญาณของหมู่ 1-butyl จึงแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีการเพิ่มหมู่ 1-butyl เข้าที่วง 2-thiouracil (27) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น

จากข้อมูล HMBC ของ 2-(butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128) พบว่าโปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4 และ C-6 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-4 และ C-5 ทำนองเดียวกัน ที่โปรตอนตำแหน่ง H-1' สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-2' และ C-3' จากข้อมูลดังกล่าวนี้แสดงให้เห็นว่าโปรตอนตำแหน่ง H-1' สัมพันธ์เฉพาะกับคาร์บอนตำแหน่ง C-2 เท่านั้น และ ^{13}C NMR ของ C-2 ปรากฏที่ δ 162.04 ppm ซึ่งมีค่าต่างจาก C-2 ของ 2-thiouracil (27) ($\delta = 172.9$ ppm) ดังนั้น 2-(butylthio)pyrimidine-4(3H)-one (128) เกิดจากปฏิกิริยา S-alkylation ของ 2-thiouracil (27) ดังภาพประกอบ 48



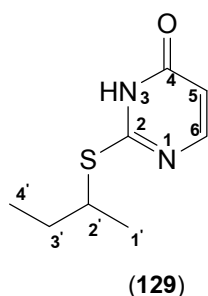
ภาพประกอบ 48 ข้อมูล HMBC ของสาร (128) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอน
ที่ตำแหน่ง H-1', H-6



ตาราง 14 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 2-(1-butylthio)pyrimidine-4(3*H*)-one (**128**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	162.04	-	-	-	H-6, H-1'
C-4	-	162.73	-	-	-	H-6,H-5
C-5	-	110.30	-	CH		H-6
H-5	6.21	-	H-6	-	C-5	C-6,C-4
C-6	-	153.69	-	CH	H-6	H-5
H-6	7.85	-	H-5	-	C-6	C-2,C-4, C-5
C-1'	-	28.92	-	CH ₂	H-1'	H-2', H-3'
H-1'	3.18	-	H-2'	-	C-1'	C-2,C-2', C-3'
C-2'	-	31.21	-	CH ₂	H-2'	H-3', H-1', H-4'
H-2'	1.72	-	H-3', H-1'	-	C-2'	C-1', C-3', C-4'
C-3'		21.58	-	CH ₂	H-3'	H-2', H-1', H-4'
H-3'	1.49	-	H-2', H-4'	-	C-3'	C-1', C-2', C-4'
C-4'	-	12.93	-	CH ₃	H-4'	H-2', H-3'
H-4'	0.91	-	H-3'	-	C-4'	C-2', C-3'

1.10 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129)

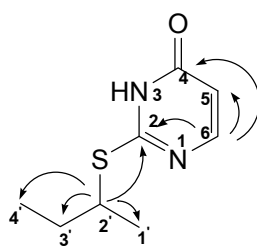


สาร(129) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 90-91 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129) แสดงค่าการดูดกลืนที่สำคัญของหมู่ฟังก์ชันดังนี้ ที่ตำแหน่ง 2969 เป็นการดูดกลืนของ =CH แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2923 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_3$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2871 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_2$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1653 เป็นการดูดกลืนของ C=O แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(sec-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129) แสดงในตาราง 15 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 6.20 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-5), 7.84 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-6) ซึ่งแสดงโปรตอนของวง 2-thiouracil และพบช่วงสัญญาณที่ δ (ppm) 1.39 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, H-1'), 3.91 (sextet, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-2'), 1.70 (quintet, 2H, $J = 6.9$ Hz, H-3') และ 1.00 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-4') ซึ่งเป็นสัญญาณของหมู่ 2-butyl จึงแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีการเพิ่มหมู่ 2-butyl เข้าที่วง 2-thiouracil (27) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น

จาก ^{13}C ของ 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129) ที่ C-2 เป็น thioimine แสดงค่า δ 162.45 ppm และพบว่าข้อมูล HMBC ที่โปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4 และ C-6 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-4 และ C-5 ในทำนองเดียวกันโปรตอนที่ตำแหน่ง H-2' สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-1', C-3' และ C-4' จากความสัมพันธ์ดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ปฏิกิริยา alkylation ของ 2-thiouracil (27) เกิดที่ตำแหน่ง S และให้ผลิตภัณฑ์ 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (129) ดังภาพประกอบ 49



(129)

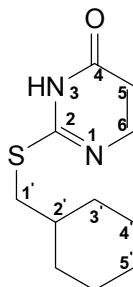
ภาพประกอบ 49 ข้อมูล HMBC ของสาร (129) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่
ที่ตำแหน่ง H-2, H-6



ตาราง 15 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 2-(2-butylthio)pyrimidin-4(3H)-one (**129**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 135	HMQC	HMBC
C-2	-	162.45	-	-	-	H-6, H-2'
C-4	-	164.58	-	-	-	H-6, H-5
C-5	-	110.78	-	CH	H-5	H-6
H-5	6.20	-	H-6	-	C-5	C-6, C-4
C-6	-	154.70	-	CH	H-6	H-5
H-6	7.84	-	H-5	-	C-6	C-2, C-4, C-5
C-1	-	20.61	-	CH ₃	H-1	H-2', H-3'
H-1	1.39	-	H-2'	-	C-1	C-2', C-3'
C-2'	-	43.31	-	CH	H-2'	H-3', H-1', H-4'
H-2'	3.91	-	H-3', H-1'	-	C-2'	C-2', C-1', C-3', C-4'
C-3'	-	29.23	-	CH ₂	H-3'	H-2', H-1', H-4'
H-3'	1.70	-	H-2', H-4'	-	C-3'	C-1', C-2', C-4'
C-4	-	11.32	-	CH ₃	H-4	H-2', H-3'
H-4	1.02	-	H-3'	-	C-4	C-2', C-3'

1.11 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130)



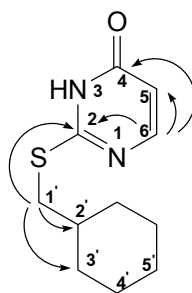
(130)

สาร(130) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 150-151 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 2927 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_3$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2851 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_2$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1658 เป็นการดูดกลืนของ หมู่ $\text{C}=\text{O}$ แบบยืด

จากข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130) ได้แสดงในตาราง 16 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 6.21 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-5) และ 7.84 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, H-6) ซึ่งเป็นโปรตอนของวง 2-thiouracil และพบสัญญาณที่ δ (ppm) 3.10 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz, H-1'), 1.10-2.25 (m, H-2', H-3', H-4', H-5') ซึ่งเป็นสัญญาณของวง cyclohexylmethyl จึงแสดงให้เห็นว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีการเพิ่มของ cyclohexylmethyl เข้าที่วง 2-thiouracil (27) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น

จากข้อมูล HMBC ของ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-6 แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-4 และ C-5 ในขณะที่โปรตอนตำแหน่ง H-1' แสดงความสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-2' และ C-3' จากข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่ากลุ่ม cyclohexylmethyl ต่อกับ S อะตอมที่คาร์บอนตำแหน่ง C-2 ซึ่งมีค่า δ ที่ 162.55 ppm (thioimine) จึงสรุปได้ว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 2-thiouracil (27) เกิดที่ตำแหน่ง S และให้ผลิตภัณฑ์ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (130) ดังภาพประกอบ 50



(130)

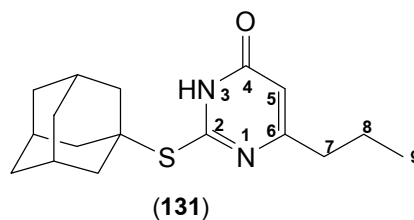
ภาพประกอบ 50 ข้อมูล HMBC ของสาร (130) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-6



ตาราง 16 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR ของ 2-(cyclohexylmethylthio)pyrimidin-4(3*H*)-one (**130**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 135	HMQC	HMBC
C-2	-	162.55	-	-	-	H-6, H-1'
C-4	-	164.42	-	-	-	H-6, H-5'
C-5	-	110.84	-	CH	H-5	H-6
H-5	6.21	-	H-6	-	C-5	C-6, C-4'
C-6	-	154.77	-	CH	H-6	H-5
H-6	7.84	-	H-5	-	C-6	C-2, C-4, C-5
C-1'	-	37.60	-	CH ₂	H-1'	H-2', H-3'
H-1'	3.10	-	H-2'	-	C-1'	C-2, C-2', C-3'
C-2'	-	37.39	-	CH	-	H-1', H-3', H-4'
H-2'	1.10-2.25	-	-	-	C-2'	C-1, C-3', C-4'
C-3'	-	32.52	-	CH ₂	-	H-1', H-2', H-4', H-5'
H-3'	1.10-2.25	-	-	-	C-3'	C-1, C-2', C-4', C-5'
C-4'	-	25.92	-	CH ₂	-	H-2, H-3', H-5'
H-4'	1.10-2.25	-	-	-	C-4'	C-2, C-3', C-5'
C-5'	-	26.14	-	CH ₂	-	H-3, H-4'
H-5'	1.10-2.25	-	-	-	C-5'	C-3, C-4'

1.12 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131)

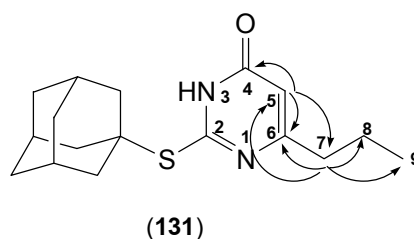


สาร(131) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 193-194 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 2963 เป็นการดูดกลืนของ =CH แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2907 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_3$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2848 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_2$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1654 เป็นการดูดกลืนของ C=O แบบยืด

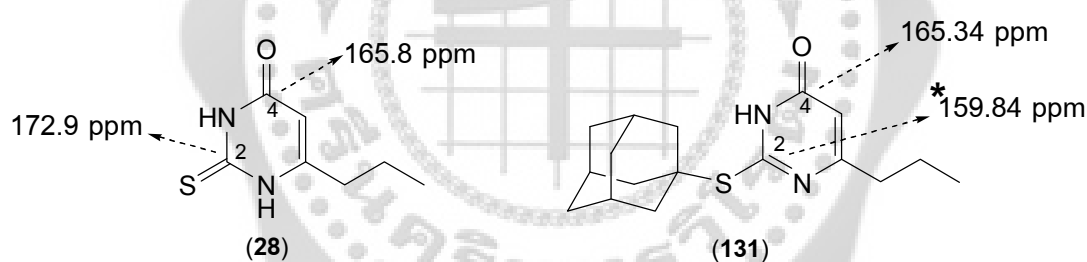
ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131) ได้แสดงในตาราง 17 พบสัญญาณที่ δ (ppm) 6.04 (s, 1H, H-5) เป็นโปรตอนของวง 2-thiouracil และพบสัญญาณของหมู่ *n*-propyl ที่ δ 2.46 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-7), 1.5-2.27 (m, 2H, H-8) และ 0.93 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-9) สำหรับหมู่ 1-adamantyl พบสัญญาณที่ δ (ppm) 1.5-2.27 (m, 15H)

จากข้อมูล HMBC ของ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4, C-6 และ C-7 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-7 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-5, C-6, C-8 และ C-9 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-8 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-6, C-7 และ C-9 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-9 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-8 และ C-7 แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของโปรตอนกับคาร์บอนตำแหน่ง C-2 เนื่องจากคาร์บอนอะตอมของ 1-adamantyl เป็น quaternary คาร์บอน ดังภาพประกอบ 51



ภาพประกอบ 51 ข้อมูล HMBC ของสาร (131) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนตำแหน่ง H-5, H-7

ผู้วิจัยจึงได้ทำการเปรียบเทียบค่า ^{13}C NMR ที่ δ (ppm) ตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) ที่เป็นสารตั้งต้นกับ ตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131) ที่เป็นผลิตภัณฑ์ พบว่าที่คาร์บอนตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของสารตั้งต้นมีค่า δ (ppm) 172.9, 165.8 ตามลำดับ ส่วนคาร์บอนตำแหน่ง C-2 และ C-4 ของผลิตภัณฑ์มีค่า δ (ppm) 159.84, 165.34 ตามลำดับ ดังภาพประกอบ 52



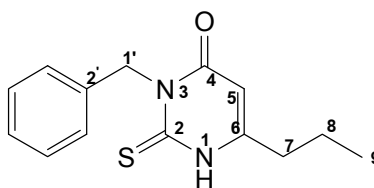
ภาพประกอบ 52 ค่า ^{13}C NMR ของสารตั้งต้น (28) และสารผลิตภัณฑ์ (131) ที่ตำแหน่ง C-2, C-4

จากข้อมูลข้างต้นพบว่า ^{13}C NMR ที่ตำแหน่ง C-2 ของ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131) ที่เป็นผลิตภัณฑ์เปลี่ยนแปลงจาก δ 172.9 ppm ไปเป็น 159.84 ซึ่งเป็นลักษณะของ thioimine แสดงว่าปฏิกิริยา alkylation ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) เกิดที่ตำแหน่ง S และให้ผลิตภัณฑ์ 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (131)

ตาราง 17 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR 2-(1-adamantylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (**131**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	159.84	-	-	-	-
C-4	-	165.34	-	-	-	H-5
C-5	-	108.21	-	CH	H-5	H-7
H-5	6.04	-	-	-	C-5	C-4,C-6, C-7
C-6	-	168.84	-	-	-	H-5,H-7, H-8
C-7	-	39.43	-	CH_2	H-7	H-5,H-8, H-9
H-7	2.46	-	H-8	-	C-7	C-5,C-6, C-8,C-9
C-8	-	20.85	-	CH_2	H-8	H-7,H-9
H-8	1.5-2.27	-	H-7,H-9	CH_2	C-8	C-6,C-7, C-9
C-9	-	13.61	-	CH_3	H-9	H-7,H-8
H-9	0.93	-	H-8	-	C-9	C-7,C-8

1.13 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132)



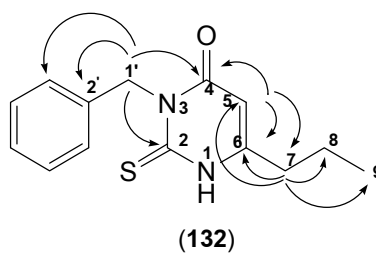
(132)

สาร(132) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 159-160 °C

ข้อมูล IR (cm⁻¹) ของ 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 3173 เป็นการดูดกลืนของ =CH แบบยืดของวงแหวนอะโรมาติก ที่ตำแหน่ง 3115 เป็นการดูดกลืนของ NH แบบยืดของไทโอเอไมด์ ที่ตำแหน่ง 2960 เป็นการดูดกลืนของ -CH₃ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1651 เป็นการดูดกลืนของหมู่ C=O แบบยืด

ข้อมูล ¹H NMR ของ 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132) ได้แสดงในตาราง 18 พบสัญญาณโปรตอนตำแหน่งที่ 5 ของวง 2-thiouracil ที่ δ (ppm) 5.82 (s, 1H, H-5) และสัญญาณของหมู่ *n*-propyl ที่ δ (ppm) 2.32 (t, 2H, J = 7.5 Hz, H-7), 1.56-1.68 (m, 2H, H-8), 0.97 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-9) และพบสัญญาณที่ δ (ppm) 5.59 (s, 2H, H-1'), 7.01-7.72 (m, 5H, Ar-H) ซึ่งเป็นของหมู่ benzyl

จาก ¹H และ ¹³C ของ 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132) พบว่าข้อมูล HMBC ที่โปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4, C-6 และ C-7 ทำนองเดียวกันโปรตอนตำแหน่ง H-7 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-5, C-6, C-8 และ C-9 โปรตอนตำแหน่ง H-8 สัมพันธ์กับ C-6, C-7, และ C-9 โปรตอนตำแหน่ง H-9 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-7 และ C-8 เมื่อพิจารณาต่อไปที่ตำแหน่งโปรตอน H-1' พบว่าสัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-4, Ar-C และ C-2' ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่าหมู่ benzyl ต่อกับ N3 ดังนั้นปฏิกิริยา alkylation ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) เกิดที่ตำแหน่ง N3 และให้ผลิตภัณฑ์ 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (132) ดังภาพประกอบ 53



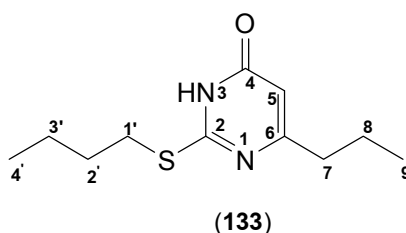
ภาพประกอบ 53 ข้อมูล HMBC ของสาร (132) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่
ตำแหน่ง H-1', H-5, H-7



ตาราง 18 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR 3-benzyl-6-*n*-propyl-2-thioxo-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (**132**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	177.29	-	-	-	-
C-4	-	160.83	-	-	-	H-5
C-5	-	103.34	-	CH	H-5	H-7
H-5	5.82	-	-	-	C-5	C-4,C-6, C-7
C-6	-	153.5	-	-	-	H-5,H-7, H-8
C-7	-	34.16	-	CH ₂	H-7	H-5,H-8, H-9
H-7	2.32	-	H-8	-	C-7	C-5,C-6, C-8,C-9
C-8	-	16.85	-	CH ₂	H-8	H-7,H-9
H-8	1.56-1.68	-	H-7,H-9	-	C-8	C-6,C-7, C-9
C-9	-	13.39	-	CH ₃	H-9	H-7,H-8
H-9	0.97	-	H-8	-	C-9	C-7,C-8
C-1	-	49.28	-	CH ₂	H-1	Ar-H
H-1	5.59	-	-	-	C-1	C-2, C-4, C-2, Ar-C
C-2	-	135.74	-	-	-	H-1, Ar-H
		127.58				
Ar-C	-	128.26	-	CH	Ar-H	H-1
		128.57				
Ar-H	7.01-7.72	-	-	-	Ar-C	C-1, C-2

1.14 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (133)

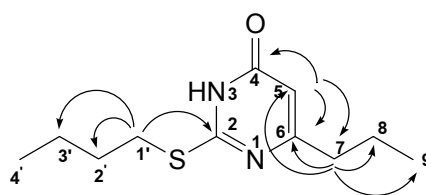


สาร(133) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 79-80 °C

ข้อมูล IR (cm^{-1}) ของ 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (133) แสดงค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังนี้ ที่ตำแหน่ง 2952 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_3$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2931 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_2$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1665 พบค่าการดูดกลืนของหมู่ $\text{C}=\text{O}$ แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (133) ได้แสดงในตาราง 19 พบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5 ของวง 2-thiouracil ที่ δ (ppm) 6.03 (s, 1H, H-5) และสัญญาณของหมู่ *n*-propyl ที่ δ 2.45 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-7), 1.61-1.72 (m, 2H, H-8) และ 0.89-0.96 (m, 3H, H-9) และพบสัญญาณของหมู่ 1-butyl ที่ δ (ppm) 3.17 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-1'), 1.61-1.72 (m, 2H, H-2'), 1.43 (sextet, 2H, H-3') และ 0.89-0.96 (m, 3H, H-4')

จาก ^1H และ ^{13}C NMR ของ 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (133) พบว่าข้อมูล HMBC ที่โปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4, C-6 และ C-7 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-7 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-5, C-6, C-8 และ C-9 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-8 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-6, C-7 และ C-9 โปรตอนตำแหน่ง H-9 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-7 และ C-8 เมื่อพิจารณาตำแหน่ง H-1' พบว่าสัมพันธ์กับ C-2, C-2' และ C-3' และ ^{13}C NMR ของ C-2 ปรากฏที่ 160.83 ppm ซึ่งเป็นของ thioimine ข้อมูลนี้เป็นการแสดงว่าหมู่ 1-butyl ต่อกับ S อะตอมที่ตำแหน่ง 2 ดังนั้นปฏิกิริยา alkylation ของ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine (28) เกิดที่ตำแหน่ง S อะตอม ดังภาพประกอบ 54



(133)

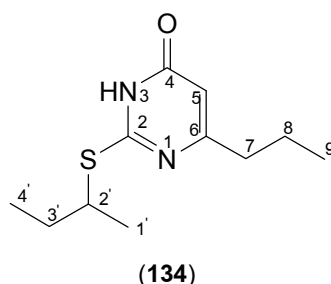
ภาพประกอบ 54 ข้อมูล HMBC ของสาร (133) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-5 และ H-7



ตาราง 19 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (**133**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	160.83	-	-	-	H-1'
C-4	-	165.60	-	-	-	H-5
C-5	-	107.54	-	CH	H-5	H-7
H-5	6.03	-	-	-	C-5	C-4,C-6, C-7
C-6	-	169.22	-	-	-	H-5,H-7,H-8
C-7	-	39.46	-	CH ₂	H-7	H-5,H-8,H-9
H-7	2.45	-	H-8	-	C-7	C-5,C-6, C-8,C-9
C-8	-	20.91	-	CH ₂	H-8	H-7,H-9
H-8	1.61-1.72	-	H-7,H-9	-	C-8	C-6,C-7, C-9
C-9	-	13.59	-	CH ₃	H-9	H-7,H-8
H-9	0.89-0.96	-	H-8	-	C-9	C-7,C-8
C-1	-	30.28	-	CH ₂	H-1	H-2', H-3'
H-1	3.17	-	H-2	-	C-1	C-2, C-2', C-3'
C-2	-	31.15	-	CH ₂	H-2	H-1', H-3', H-4'
H-2	1.61-1.72	-	H-1', H-3'	-	C-2	C-1', C-3', C-4'
C-3	-	21.81	-	CH ₂	H-3	H-1', H-2', H-4'
H-3	1.43	-	H-2', H-4'	-	C-3	C-2', C-4', C-1'
C-4	-	13.53	-	CH ₃	H-4	H-2', H-3'
H-4	0.89-0.96	-	H-3'	-	C-4	C-2', C-3'

1.15 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (134)

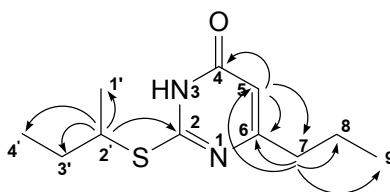


สาร(134) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 44-45 °C

ข้อมูล IR spectrum (cm^{-1}) ของ 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (134) พบค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังต่อไปนี้ ที่ตำแหน่ง 2961 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_3$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2930 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_2$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1654 พบค่าการดูดกลืนของหมู่ $\text{C}=\text{O}$ แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1535 เป็นการดูดกลืนของ $-\text{CH}_2$ แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (134) ได้แสดงในตาราง 20 พบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5 ของวง 2-thiouracil ที่ δ (ppm) 6.02 (s, 1H, H-5) และสัญญาณของหมู่ *n*-propyl ที่ δ 2.44 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz, H-7), 1.59-1.75 (m, 2H, H-8) และ 0.92 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-9) และพบสัญญาณของหมู่ 2-butyl ที่ δ (ppm) 1.37 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 3.91 (sextet, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-2'), 1.59-1.75 (m, H-3') และ 0.99 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-4')

พิจารณาข้อมูล HMBC ของ 2-(2-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (134) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4, C-6 และ C-7 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-7 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-5, C-6, C-8 และ C-9 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-8 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-6, C-7 และ C-9 โปรตอนที่ตำแหน่ง H-9 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-7 และ C-8 นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ที่ตำแหน่ง H-2' สัมพันธ์กับ C-2, C-1', C-3' และ C-4' ซึ่งแสดงให้เห็นว่า เกิดการแทนที่ตำแหน่ง S และจากข้อมูล ^{13}C NMR ของ C-2 ปรากฏที่ 160.82 ppm ซึ่งเป็นของ thioimine ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าหมู่ 2-butyl ต่อกับ S อะตอมที่ตำแหน่ง 2 ดังภาพประกอบ 55



(134)

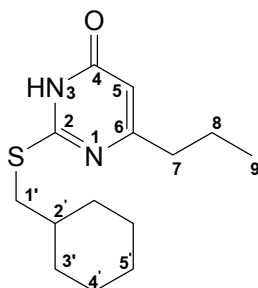
ภาพประกอบ 55 ข้อมูล HMBC ของสาร (134) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-2', H-5 และ H-7



ตาราง 20 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR 2-(1-butylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (**134**)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 90,135	HMQC	HMBC
C-2	-	160.82	-	-	-	H-2
C-4	-	165.51	-	-	-	H-5
C-5	-	107.55	-	CH	H-5	H-7
H-5	6.02	-	-	-	C-5	C-4,C-6, C-7
C-6	-	169.22	-	-	-	H-5,H-7, H-8
C-7	-	39.50	-	CH ₂	H-7	H-5,H-8, H-9
H-7	2.44	-	H-8	-	C-7	C-5,C-6, C-8,C-9
C-8	-	20.92	-	CH ₂	H-8	H-7,H-9
H-8	1.59-1.75	-	H-7,H-9	-	C-8	C-6,C-7, C-9
C-9	-	13.58	-	CH ₃	H-9	H-7,H-8
H-9	0.92	-	H-8	-	C-9	C-7,C-8
C-1	-	20.44	-	CH ₃	H-1	H-2, H-3
H-1	1.37	-	H-2	-	C-1	C-2, C-3
C-2	-	42.99	-	CH	H-2	H-1, H-3, H-4
H-2	3.91	-	H-1, H-3	-	C-2	C-2, C-1, C-3, C-4
C-3	-	29.34	-	CH ₂	H-3	H-1, H-2, H-4
H-3	1.59-1.75	-	H-2, H-4	-	C-3	C-1', C-2', C-4,
C-4	-	11.35	-	CH ₃	H-4	H-2, H-3
H-4	0.99	-	H-3	-	C-4	C-2, C-3

1.16 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (135)



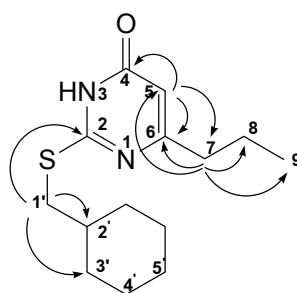
(135)

สาร(135) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว ละลายได้ใน dichloromethane มีจุดหลอมเหลว 94-95 °C

ข้อมูล IR spectrum (cm^{-1}) ของ 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one(135) พบค่าการดูดกลืนของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญดังต่อไปนี้ ที่ตำแหน่ง 3202 เป็นการดูดกลืนของ C=CH แบบยืด ที่ตำแหน่ง 2923 เป็นการดูดกลืนของ -CH แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1651 เป็นการดูดกลืนของ C=O แบบยืด ที่ตำแหน่ง 1530 เป็นการดูดกลืนของ C=N แบบยืด

ข้อมูล ^1H NMR ของ 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one(135) ได้แสดง ในตาราง 21 พบสัญญาณโปรตอนตำแหน่ง 5 ของวง 2-thiouracil ที่ δ (ppm) 6.02 (s, 1H, H-5) และสัญญาณของหมู่ *n*-propyl ที่ δ 2.44 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz, H-7), 1.53-1.71 (m, 2H, H-8) และ 0.92 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, H-9) และพบสัญญาณของหมู่ cyclohexyl methyl ที่ δ (ppm) 3.07 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz, H-1') และ 0.98-1.85 (m, H-2', H-3', H-4', H-5')

จากข้อมูล HMBC ของ 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one(135) ที่โปรตอนตำแหน่ง H-5 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-4, C-6 และ C-7 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-7 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-5, C-6, C-8 และ C-9 ที่โปรตอนตำแหน่ง H-8 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-6, C-7 และ C-9 โปรตอนตำแหน่ง H-9 สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-7 และ C-8 นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ที่โปรตอนตำแหน่ง H-1' สัมพันธ์กับคาร์บอนตำแหน่ง C-2, C-2' และ C-3' ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่แสดงให้เห็นว่าหมู่ cyclohexyl methyl ต่อกับ S อะตอมที่คาร์บอนตำแหน่ง C-2 ซึ่งพบค่า ^{13}C NMR ของ C-2 ปรากฏที่ δ ที่ 161.04 ppm เป็นลักษณะของ thioimine จึงสรุปได้ว่าการแทนที่ตำแหน่ง S และให้ผลิตภัณฑ์ 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (135) ดังภาพประกอบ 56



(135)

ภาพประกอบ 56 ข้อมูล HMBC ของสาร (135) แสดงความสัมพันธ์ของคาร์บอนกับโปรตอนที่ตำแหน่ง H-1', H-5 และ H-7



ตาราง 21 ข้อมูล ^1H และ ^{13}C NMR 2-(cyclohexylmethylthio)-6-*n*-propylpyrimidin-4(3*H*)-one (135)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 135	HMQC	HMBC
C-2	-	161.04	-	-	-	H-1'
C-4	-	165.44	-	-	-	H-5
C-5	-	107.51	-	CH	H-5	H-7
H-5	6.02	-	-	-	C-5	C-4, C-6, C-7
C-6	-	169.06	-	-	-	H-5, H-7, H-8
C-7	-	39.40	-	CH ₂	H-7	H-5, H-8, H-9
H-7	2.44	-	H-8	-	C-7	C-5, C-6, C-8, C-9
C-8	-	20.87	-	CH ₂	H-8	H-7, H-9
H-8	1.53-1.71	-	H-7, H-9	-	C-8	C-6, C-7, C-9
C-9	-	13.59	-	CH ₃	H-9	H-7, H-8
H-9	0.92	-	H-8	-	C-9	C-7, C-8
C-1'	-	37.43	-	CH ₂	H-1'	H-2', H-3'
H-1'	3.07	-	H-2'	-	C-1'	C-2', C-2', C-3'
C-2'	-	37.71	-	CH	H-2'	H-1', H-3', H-4'
H-2'	0.98-1.85	-	H-1', H-3'	-	C-2'	C-1', C-3', C-4'
C-3'	-	32.50	-	CH ₂	H-3'	H-1', H-2', H-4', H-5'

ตาราง 21 (ต่อ)

ตำแหน่ง	^1H NMR (ppm)	^{13}C NMR (ppm)	COSY	DEPT 135	HMQC	HMBC
H-3'	0.98-1.85	-	H-2', H-4'	-	C-3'	C-1', C-2', C-4', C-5'
C-4'	-	25.98	-	CH_2	H-4'	H-2', H-3', H-5'
H-4'	0.98-1.85	-	H-3', H-5'	-	C-4'	C-2', C-3', C-5'
C-5'	-	26.19	-	CH_2	H-5'	H-3', H-4'
H-5'	0.98-1.85	-	H-4'	-	C-5'	C-3', C-4'

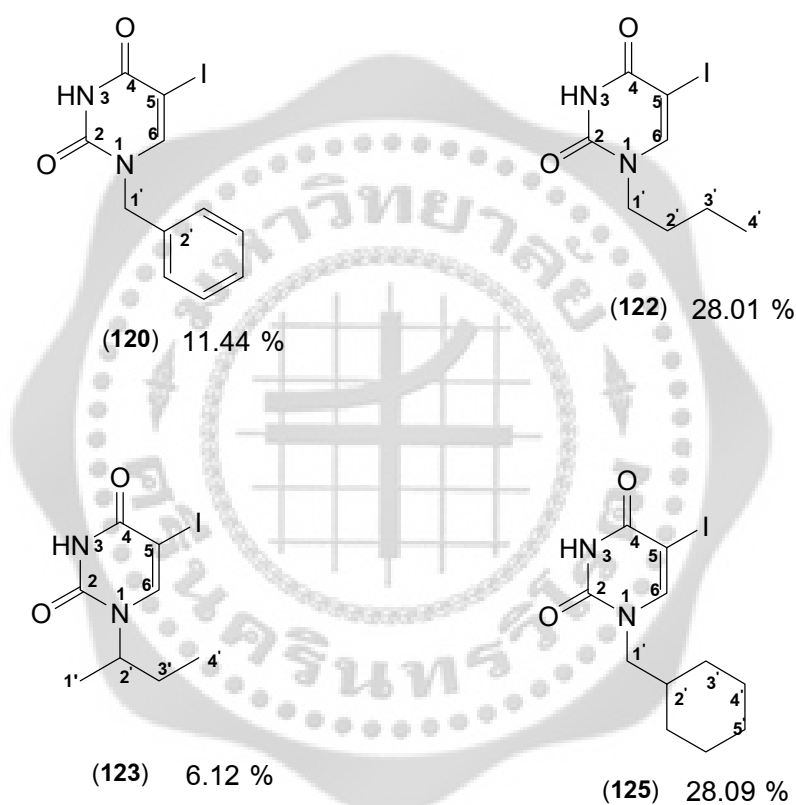


สรุปผล

ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์พิริมิดีน สามารถสรุปรวมได้ดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1

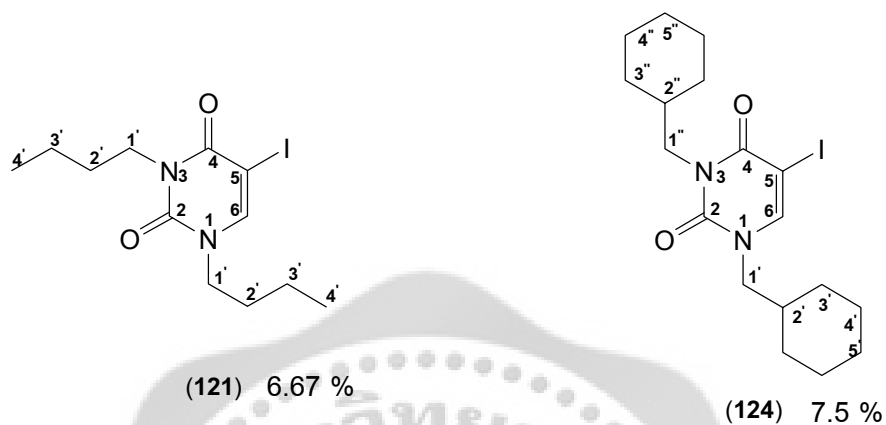
ได้แก่สารหมายเลข 120, 122, 123, 125 ดังภาพประกอบ 57



ภาพประกอบ 57 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 120, 122, 123 และ 125

2. ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 และ N3

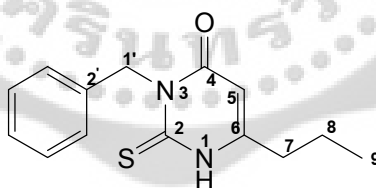
ได้แก่สารหมายเลข 121 และ 124 ดังภาพประกอบ 58



ภาพประกอบ 58 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 121 และ 124

3. ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง N3

ได้แก่สารหมายเลข 132 ดังภาพประกอบ 59



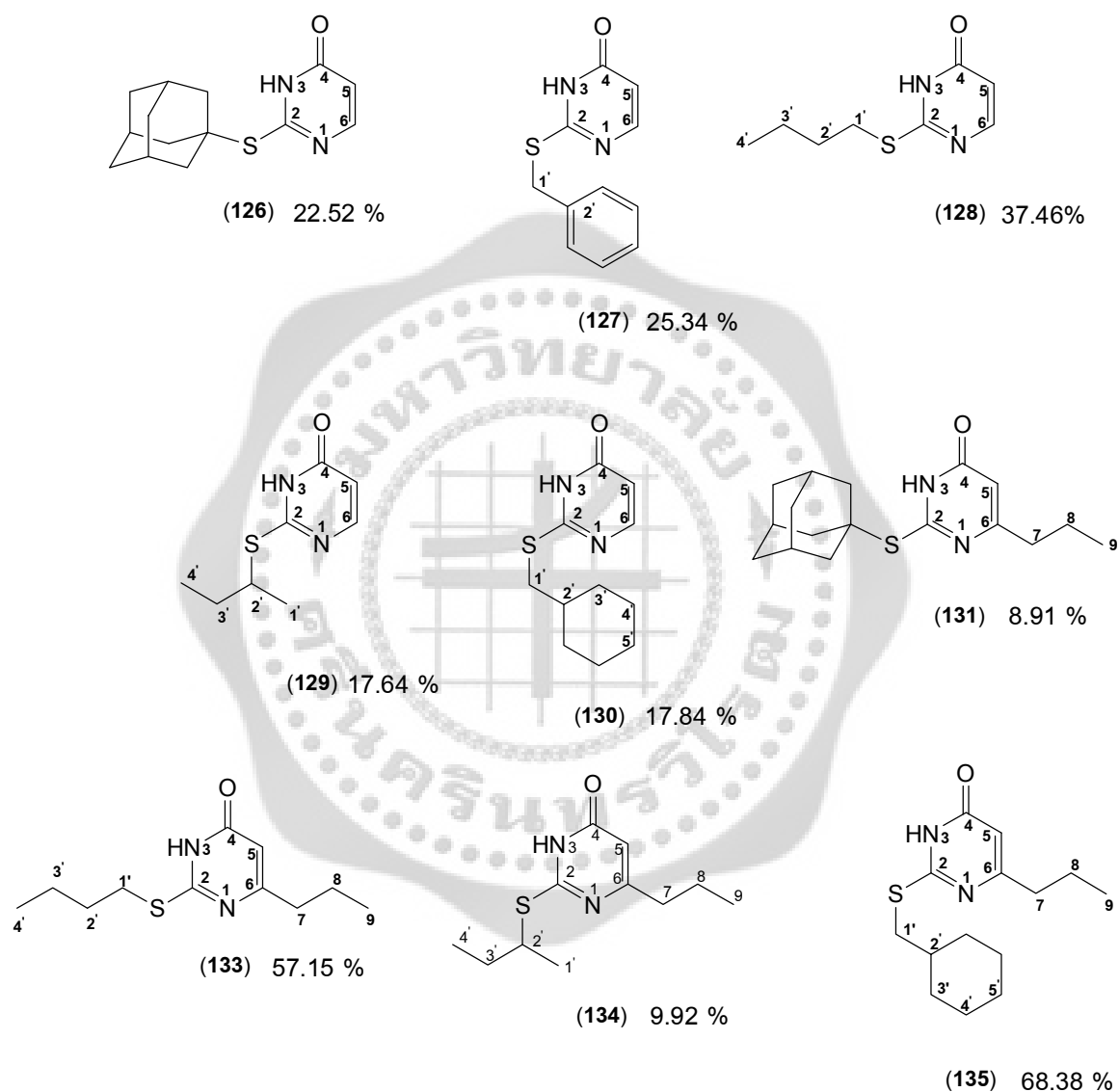
(132) 44.43 %

ภาพประกอบ 59 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 132

4. ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง S

ได้แก่สารหมายเลข 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134 และ 135

ดังภาพประกอบ 60



ภาพประกอบ 60 สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134 และ 135

จากการศึกษาปฏิกิริยา alkylation ของสารอนุพันธ์พริมีดีน และ อิมิดาโซลในครั้งนี้ พบว่าสารอนุพันธ์พริมีดีนส่วนใหญ่สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1, N1 และ N3, N3 และ S ของวงอนุพันธ์พริมีดีน โดยพบว่าผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ของสารอนุพันธ์พริมีดีนกลุ่ม 2,4-dione ได้แก่ 5-iodouracil ส่วนใหญ่จะเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 เป็นผลิตภัณฑ์หลักคือ สาร **120, 122, 123 และ 125** ดังภาพประกอบ 57 และจะมีผลิตภัณฑ์บางส่วนเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง N1 และ N3 คือ สาร **121 และ 124** ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์รองลงมา ดังภาพประกอบ 58 ส่วนผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ของสารอนุพันธ์พริมีดีนกลุ่ม 2-thione-4-one คือ 2-thiouracil และ 4-hydroxy-2-mercapto-6-*n*-propylpyrimidine ส่วนใหญ่จะเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง S ของโครงสร้างคือ สาร **126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134 และ 135** ดังภาพประกอบ 60 และมีเพียง 1 ชนิดที่เกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง N3 คือ สาร **132** ดังภาพประกอบ 59 ส่วนสารอนุพันธ์อิมิดาโซลปรากฏว่าส่วนใหญ่ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยา alkylation ในสภาวะปฏิกิริยาที่ทำการศึกษาในครั้งนี้ หรือเกิดเป็นสารอื่นที่ยังไม่สามารถระบุโครงสร้างที่แน่นอนได้ ซึ่งต้องทำการศึกษาต่อไป

การศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร 11 ชนิด ได้แก่ **120, 122, 125, 126, 127, 128, 130, 131, 132, 133, และ 135** ด้านความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) และเซลล์มะเร็งเยื่อช่องปาก (KB) พบว่าสาร **131 และ 135** แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี (HuCCA-1) มีค่า IC_{50} เท่ากับ 50 $\mu\text{g/mL}$ และ 30 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ และพบว่าสาร **135** แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเยื่อช่องปาก (KB) มีค่า IC_{50} เท่ากับ 25 $\mu\text{g/mL}$ และได้ศึกษาฤทธิ์ต้านจุลชีพ พบว่าสาร 11 ชนิดดังกล่าวข้างต้นทุกตัวมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *Branhamella catarrhalis* มีค่า MIC เท่ากับ 32-128 $\mu\text{g/mL}$

อย่างไรก็ตามยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆที่น่าสนใจ เช่น ด้านไวรัส, ด้านมะเร็ง และด้านเนื้องอก ที่ควรได้ทำการศึกษาต่อไป

ข้อเสนอแนะ

จากการทดลองพบว่าค่าร้อยละของผลิตภัณฑ์มีค่าไม่สูงเท่าที่ควร อาจจะเป็นผลมาจากความต่อเนื่องในการทำปฏิกิริยา ที่ไม่สามารถทำปฏิกิริยาต่อเนื่องได้ที่อุณหภูมิสูง หรืออาจจะเป็นผลมาจากสภาพสภาวะของปฏิกิริยายังไม่เหมาะสม เท่าที่ควรจึงต้องทำการปรับปรุงต่อไป



บรรณานุกรม

- Amblard, F.; et al. (2004). Efficient synthesis of various acycloalkenyl derivatives of pyrimidine using cross-metathesis and Pd(0) methodologies. *Tetrahedron*. (61): 537-544.
- Baron, E.J., Peterson, L.R., & Finegold, S.M. In *Bailey and Scott's diagnostic Microbiology*. 9th ed. Saint Louis: Mosby, 1994. p.168.
- Chérouvrier, J-R.; Bazureau, J.P. (2004). Reactivity of 2-Thiohydantoins Towards Various Electrophilic Reagent : Applications to the Synthesis of New 2-Ylidene-3,5-Dihydro-4H-imidazol-4-ones. *Molecules*. (9) : 867-875.
- Clercq, E.D. (2004). Antiviral Drugs in Current Clinical Use. *J. Clin. Virol.* (30) :115–133.
- Ding, Y.; et al. (2006). Parallel synthesis of 5-cyano-6-aryl-2-thiouracil derivatives as inhibitors for hepatitis C viral NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Bioorg. Chem.* (34): 26-38.
- Fabrissin, S.; et al. (1976). Synthesis and Anticancer Activity of 5-Diethylaminomethyl Derivatives and Nitrogen Mustards of Uracil and 2-Thiouracils. *J. Med. Chem.* 5(19) : 639-642.
- Frieden, M.; et al. (1998). Synthesis of 1-[cis-3-(hydroxymethyl)cyclobutyl]-uracil,-thymine and -cytosine. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* (1): 2827-2832.
- Gazivoda, T.; et al. (2004). The novel pyrimidine and purine derivatives of L-ascorbic acid: synthesis, one- and two-dimensional ¹H and ¹³C NMR study, cytostatic and antiviral evaluation. *Bioorg & Med. Chem.* (13): 131-139.
- Gazivoda, T.; et al. (2006). The novel C-5 aryl, alkenyl and alkynyl substituted uracil derivatives of L-ascorbic acid: synthesis, cytostatic and antiviral activity evaluations. *Bioorg & Med. Chem.* (15): 749-758.
- Gondela, A.; & Walczak, K. (2005). N-functionalization of uracil derivatives: synthesis of chiral 2-(3-methyl-5-nitro-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1-(2H)-yl)alkanoic acids and their methyl esters. *Tetrahedron: Asymmetry*. (16): 2107-2112.
- Gondela, A.; & Walczak, K. (2006). A convenient method for N-1 arylation of uracil derivatives. *Tetrahedron Lett.* (47): 4653-4657.

- Guo, Z.; et al. (2005). Uracils as potent antagonists of the human gonadotropin-releasing hormone receptor without atropisomers. *Bioorg & Med. Chem. Lett.* (15): 2519-2522.
- Hassan, M.A.; et al. (2003). N-Vs S-PTC Alkylation of 5-Carboethoxy-2-thiouracil and Its Reactivity Towards Some Nucleophilic Reagents. *Phosphorus, Sulfur, And Silicon* , (178) : 2497-2504.
- Jain, K.S.; et al. (2006). Biological and medicinal significance of pyrimidines. *Curr. Sci.* 6(90): 793-803.
- Kamalakannan, P.; Venkappayya, D.; & Balasubramanian, T, (2002). a New Antimetabolite; 5-Morpholinomethyl-2-thiouracil-Spectral Properties, Thermal Profiles, Antibacterial, Antifungal and Antitumour Studies of Some of Its Metal Chelates. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 3381-3390.
- Kryzysziak, W.J.; et al. (1980). The Reactions of Thiouridines and Thiouracils with Chloacetaldehyde; Mechanistic Considerations. *Nucleic Acids Res.* (8): 861-873.
- Kundu, N.G.; et al. (1997). Palladium-Catalyzed Synthesis of [E]-6-(2-Acylvinyl)Uracils and [E]-6-(2-Acylvinyl)-1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]uracils their Antiviral and Cytotoxic Activities. *Bio. Med. Chem.* 5(11): 2011-2018.
- Le, H. phuoc.; & Muller, C. E. (2006). Rapid microwave-assisted fluorination yielding novel 5/deoxy-5/-fluorouridine derivatives. *Bioorg & Med. Chem. Lett.* (16): 6139-6142.
- Lewis, H.B. (1912). *J. Biol. Chem.* (13): 347.
- Mai, A.; et al. (1995). Synthesis and anti-HIV-1 activity of thio analogues of dihydroalkoxy benzyloxypyrimidines. *J. Med. Chem.* 38: 3258-3263.
- Mai, A.; et al. (2005). Exploring the connection unit in the HDAC inhibitor pharmacophore model: Novel uracil-based hydroxamates. *Bioorg & Med. Chem. Lett.* (15): 4656-4661.
- Malik, V.; et al. (2005). Regioselective synthesis of 1-allyl and 1-arylmethyl uracil and thymine derivatives. *Tetrahedron.* (61): 4009-4014.
- Mehta, N.B.; & Risinger-Djuguid, C.A. (1981). Potential Anticonvulsants, 5-Benzylhydantoins(1). *J. Med. Chem.* (24): 465-468.
- Novikov, M.S.; et al. (2004). Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 2-[2-(3,5-Dimethylphenoxy)-ethylthio]pyrimidin-4(3H)-ones. *Chem. Heterocycl. Com.* 1(40): 37-42.

- Núñez, M. del Carmen.; et al. (2005). Synthesis of Novel 1-(2,3-Dihydro-5*H*-4,1-benzoxathiepin-3-yl)-uracil and-Thymine, and their Corresponding S-oxidized Derivatives. *Tetrahedron*. (61): 10363–10369 .
- Núñez, C.M.; et al. (2006). Synthesis and anticancer activity studies of novel 1-(2,3-dihydro-5*H*-1,4-benzidioxepin-3-yl)uracil and (6'-substituted)-7- or 9-(2,3-dihydro-5*H*-1,4-benzodioxepin-3-yl)-7*H*- or 9*H*-purines. *Tetrahedron*. (62): 11724–11733.
- Rodriguez, H.; et al. (2001, August). *Alkylation of Some Pyrimidine and Purine Derivatives in the Absence of Solvent Using Microwave-Assisted Method*. 1-30. Retrieved July 7, 2005, from <http://www.mdpi.org/ecsoc-5.htm>
- Roy, G.; Nethaji, M.; & Mughesh, G. (2004). Biomimetic Studies on Anti-thyroid Drug and Thyroid Hormone Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* (126) : 2712-2713.
- Semenov, V.E.; et al. (2006). Antibacterial and antifungal activity of acyclic and macrocyclic uracil derivatives with quarternized nitrogen atoms in spacers. *Eur.J. Med. Chem.* (41): 1093-1101
- Shawali, A.S.; et al. (2003). Facile Entries for Regioselective , Synthesis of [1,2,4] Triazolo-[4,3-*a*]pyrimidin-5(1*H*)-ones from 2-thiouracil. *J. Iranian Chem. Soc.*(1) : 33-39.
- Székács, A.; et al. (1990). Heterocyclic Derivatives of 3-Substituted-1,1,1-trifluoro-2-propanones as Inhibitors of Esterolytic Enzymes. *Chem. Res. Toxicol.* (3) : 325-332.
- Tanaka, H.; et al. (1992). Synthesis and Antiviral Activity of Deoxy Analogs of 1-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]-6-(phenylthio)thymine (HEPT) as Potent and Selective Anti-HIV-1 Agents. *J. Med. Chem.* (35) : 4713-4719.
- Visnjevac, A.; et al. (2006). Conformation chirality and chiral crystallization of N-sulfonylpyrimidine derivatives. *Tetrahedron*. (63): 86-92.
- Wessels, F.L.; Schwan, T.J.; & Pong, S.F. (1980). Synthesis and Antidepressant Activity of 5-(4-Dimethylaminobenzyl)imidazolidine-2,4-dione. *J. Pharm. Sci.*. 9(69): 1102-1104.
- Wolff, D.J.; & Marks, N. (2002). The Antithyroid Agent 6-n-Propyl-2-thiouracil is a Mechanism-Based Inactivator of the Neuronal Nitric Oxide Synthase Isoform. *Arch. Biochem. Biophys.*, (407): 83-94.
- Zenker N. Cancer Chemotherapy. In: Zenker N, editors. Principles of Medicinal Chemistry. 3rd ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1990. p. 757-783.





อภิธานศัพท์

อภิธานศัพท์

abs.	= absolute
BuOH	= 1-butanol
CHCl_3	= chloroform
CH_2Cl_2	= dichloromethane
C_6H_6	= benzene
EtOAc	= ethyl acetate
EtOH	= ethanol
DCE	= dichloroethane
MeOH	= methanol
μg	= microgram
d	= doublet
dd	= doublet of doublet
t	= triplet
m	= multiplet
s	= singlet
J	= coupling constant
δ	= chemical shift
c	= concentration
CDCl_3	= deuteriochloroform
mp	= melting point
Me	= methyl group
m/z	= mass to charge ratio
M^+	= molecular ion

อภิธานศัพท์ (ต่อ)

^1H NMR	= Proton Nuclear Magnetic Resonance
^{13}C NMR	= Carbon Nuclear Magnetic Resonance
MHz	= Mega Hertz
COSY	= ^1H -relayed correlated spectroscopy
DEPT	= Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HMQC	= ^1H -detected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HMBC	= Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
FT IR	= Fourier Transform Infrared
UV	= Ultraviolet
V_{max}	= maximum absorption frequencies
cm^{-1}	= wave number
TLC	= thin layer chromatography
conc.	= concentrate
R_f	= ratio factor



ประวัติย่อผู้วิจัย

ประวัติย่อผู้วิจัย

ชื่อ ชื่อสกุล

นายนิรันดร์ ศรสงคราม

วันเดือนปีเกิด

28 ตุลาคม 2523

สถานที่เกิด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

สถานที่อยู่ปัจจุบัน

145/2 หมู่ 3 ต. ลาดใหญ่ อ. เมือง จ. สมุทรสงคราม

ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2541

มัธยมศึกษาตอนปลาย (แผนกวิทยาศาสตร์)

จากโรงเรียนศรัทธาสมุทร จังหวัดสมุทรสงคราม

พ.ศ. 2545

ศึกษาศาสตรบัณฑิต (เคมี)

จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

พ.ศ. 2550

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เคมี)

จากมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

