



รายงานการวิจัย

ปฏิกิริยาของ 2-, 3-, และ 4- phenylpyridine 1-oxides

กับ 2- thiobarbituric acid ใน acetic anhydride

*Reaction of 2-, 3- and 4 - Phenylpyridine 1 - Oxides
with 2 - Thiobarbituric Acid in Acetic Anhydride*

1036	รายงานการวิจัยปฏิกิริยาของ 2-,3-,และ	541.39 ส838ร
------	--------------------------------------	--------------

รศ.ดร.สุภาลักษณ์ ปรัชญาสิทธิกุล

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

541.39
ส838ร

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปี พ.ศ. 2535

มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ปฏิกิริยาของ 2 -, 3 -, และ 4 - phenylpyridine 1-Oxides
กับ 2-Thiobarbituric Acid ใน Acetic Anhydride
Reaction of 2-, 3- and 4 - Phenylpyridine 1 - Oxides
with 2 - Thiobarbituric Acid in Acetic Anhydride

สุภาลักษณ์ ปรัชญาสิทธิกุล

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

สุขุมวิท 23 กรุงเทพฯ 10110

9 - ส.ค. 2542

บทคัดย่อ

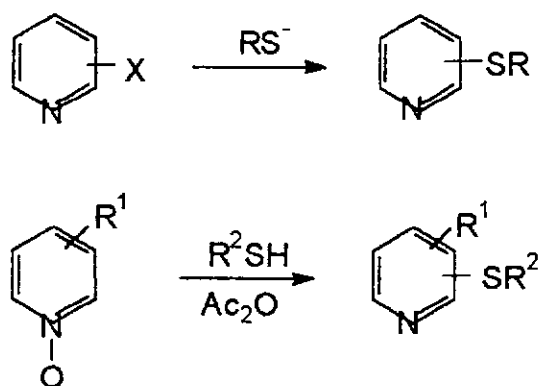
การศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง 2-, 3 - และ 4 - phenylpyridine 1 - oxides กับ 2-thiobarbituric acid ใน acetic anhydride โดยทำการ reflux พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ของแข็งสีส้ม I, II และ III ตามลำดับ สารเหล่านี้มีจุดหลอมเหลวสูงกว่า 300 °C

ABSTRACT

The reaction of 2-, 3- and 4 - phenylpyridine 1-oxides with 2-thiobarbituric acid in acetic anhydride under reflux furnished the corresponding orange solid I, II and III of m.p. > 300 °C.

บทนำ

อนุพันธ์ pyridyl sulfides หลายชนิดมีฤทธิ์ต้านเชื้อรา¹ เชื้อแบคทีเรีย^{2,4}ฆ่าแมลง และปราบวัชพืช¹ บางชนิดสามารถเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด⁵ และลดความดันเลือด⁶ โดยทั่วไปสารเหล่านี้สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการแทนที่ halopyridine กับ sulfide anion¹ ต่างๆ หรือสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา deoxydative substitution ของ pyridine 1- oxides กับ mercaptans ใน acetic anhydride⁷⁻¹⁰ ดังปฏิกิริยา



การวิจัยนี้เพื่อศึกษาปฏิกิริยาการแทนที่ของ 2-, 3-, และ 4- phenylpyridine 1-oxides ด้วย 2-thiobarbituric acid ใน acetic anhydride

ผลการวิจัย

เมื่อนำ 2-phenylpyridine 1-oxide มาทำปฏิกิริยากับ 2-thiobarbituric acid ใน acetic anhydride โดย reflux เป็นเวลา 12 ชั่วโมง และติดตามการเกิดปฏิกิริยาด้วย TLC หลังจากทำการสกัดและแยกด้วยโครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์โดยใช้ silica gel เป็นตัวดูดซับ ปรากฏว่าได้ผลิตภัณฑ์ I ของแข็งสีส้ม 0.253 กรัม m.p. > 310 °C ในปฏิกิริยานี้สามารถแยกสารตั้งต้น 2-phenylpyridine 1-oxide และ 2-thiobarbituric acid กลับคืนมาได้ปริมาณน้อย

ในทำนองเดียวกันได้ศึกษาปฏิกิริยาของ 3-และ 4- phenylpyridine 1-oxides กับ 2-thiobarbituric acid พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ของแข็งสีส้ม II และ III m.p. > 320 °C น้ำหนัก 0.306 กรัม และ 0.116 กรัม ตามลำดับ

การทดลอง กลั่นตัวทำละลายก่อนนำมาใช้

อุปกรณ์ เครื่องแก้วสามัญ คอลัมน์ เครื่องกลั่นลดความดัน เครื่องหาจุดหลอมเหลว

เครื่อง Infrared spectrophotometer (IR)

เครื่อง Nuclear Magnetic Resonance (NMR)

สารเคมี 2-, 3- และ 4- phenylpyridine 1-oxides, 2-thiobarbituric acid, acetic anhydride และตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น กลอโรฟอร์ม เมทานอล

วิธีการ 1. ปฏิกิริยาระหว่าง 2-phenylpyridine 1-oxide และ 2-thiobarbituric acid

เติม 2-thiobarbituric acid 1.583 g (0.011 mol) และ acetic anhydride 10 mL ลงในขวดแก้มขนาด 100 mL แล้วให้ความร้อนจนละลาย ค่อยๆ หยดสารละลาย 2-phenylpyridine 1-oxide (0.316 g, 0.002 mol) ใน acetic anhydride 10 mL แล้ว reflux เป็นเวลา 12 ชั่วโมง ได้สารละลายสีน้ำตาลเข้ม ปล่อยให้เย็นลง เติมสารละลาย 20% Na_2CO_3 ที่เย็นลงไป ปรับ pH จน

เป็นกลาง เติมน้ำลงไป 10 mL แล้วสกัดด้วย CHCl_3 3 ครั้งๆ ละ 20 mL รวมสารสกัด คลอโรฟอร์มเข้าด้วยกัน ล้างด้วยน้ำ 2 ครั้งๆ ละ 20 mL แยกชั้น CHCl_3 ออกมาแล้วเติม anh.MgSO_4 เพื่อดูดความชื้น กรอง ระบายตัวทำละลายออกได้ของแข็งสีเข้ม ซึ่งนำไปแยกด้วย โครมาโทกราฟีแบบคอลัมน์ ใช้ซิลิกาเจล เป็นตัวดูดซับ ระบายด้วย gradient elution โดย เริ่มจาก CHCl_3 และ $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH}$ (98 : 2 - 60 : 40) สารที่แยกออกมาก่อนคือ 2-phenylpyridine 1-oxide (สารตั้งต้น) ปริมาณน้อย ตามด้วยผลิตภัณฑ์ของแข็งสีส้ม (I)หนัก 0.253 g, m.p. > 310 °C และส่วนสุดท้ายที่แยกออกมาคือ สารตั้งต้น 2-thiobarbituric acid ปริมาณน้อย

สาร I IR (KBr) cm^{-1} 3400(br), 1630, 1450, 1230

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 3.5, 2.4 ppm

2. ปฏิกิริยาระหว่าง 3-phenylpyridine 1-oxide และ 2-thiobarbituric acid

ใช้วิธีการดังปฏิกิริยา 1 โดย reflux เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ได้สารละลายสีน้ำตาลเข้ม หลังจากสกัดและแยกด้วยซิลิกาเจลคอลัมน์แล้ว ได้ผลิตภัณฑ์ II 0.306 กรัม m.p. > 320 °C

สาร II IR (KBr) cm^{-1} 3060-3380, 1710, 1610, 1530, 1350, 1170

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 3.55, 2.38 ppm

3. ปฏิกิริยาระหว่าง 4-phenylpyridine 1-oxide และ 2-thiobarbituric acid

ทำการทดลองเช่นเดียวกับปฏิกิริยา 1 โดย reflux เป็นเวลา 9 ชั่วโมง ได้สารละลาย สีน้ำตาลเข้ม ซึ่งนำไปสกัดและแยกด้วยซิลิกาเจลคอลัมน์ ได้ผลิตภัณฑ์ III 0.116 กรัม m.p. > 320 °C

สาร III IR (KBr) cm^{-1} 3000-3480, 1720, 1620, 1430, 1190

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ 3.55, 2.32 ppm

4. การเตรียมสารตั้งต้น 2-, 3- และ 4- phenylpyridine 1-oxides¹¹

สารตั้งต้น phenylpyridine 1-oxides ทั้ง 3 ชนิดนี้เตรียมจากปฏิกิริยา oxidation ของ 2-,3- และ 4- phenylpyridines ด้วย 30% H_2O_2 ใน acetic acid หรือ m-chloroperbenzoic acid ใน สารละลายคลอโรฟอร์ม

นำ 2-phenylpyridine (77.5 g, 0.5 mol) มาละลายใน acetic acid 300 mL ที่ 80 °C แล้วค่อยๆ หยด 30% H_2O_2 60 mL ลงไปใช้เวลาประมาณ 0.5 ชั่วโมง ปล่อยให้ทำปฏิกิริยากัน ประมาณ 1.5 ชั่วโมง แล้วค่อยๆ เติม 30% H_2O_2 อีก 40 mL ให้ทำปฏิกิริยาต่อไปอีก 16 ชั่วโมง ที่ อุณหภูมิ 80 °C หลังจากนั้นปล่อยให้เย็นลง เติม 50% NaOH 250 mL ลงไป กรองของแข็งที่ได้ แล้วนำไปสกัดด้วย CHCl_3 3 ครั้งๆละ 100 mL ล้างด้วยน้ำ 2 ครั้งๆ ละ 100 mL เติม anh.MgSO_4 เพื่อดูดความชื้น กรอง ระบายตัวทำละลายออก ได้ 2-phenylpyridine 1-oxide 74 กรัม นำไปตก ผลึกด้วย แอซีโตน m.p. 156-157 °C

ในทำนองเดียวกันเตรียม 3-phenylpyridine 1-oxide ได้ 68.3 g m.p. 120-120.5 °C และ 4-phenylpyridine 1-oxide ได้ 74 g m.p. 151-152 °C

สรุปและวิจารณ์ผล

จากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง 2,3- และ 4-phenylpyridine 1-oxides กับ 2-thiobarbituric acid ใน acetic anhydride โดยทำการ reflux พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ของแข็งสีส้ม I, II และ III ตามลำดับ สารเหล่านี้มีจุดหลอมเหลวสูงกว่า 300 °C จากข้อมูล IR สาร I, II และ III แสดงหมู่ OH, NH และ CO สำหรับ $^1\text{H NMR}$ $\delta \sim 3.5$ และ 2.4 ppm น่าจะเป็น peak ของ solvent และไม่ปรากฏ aromatic protons¹² ของ วง pyridine และหมู่ phenyl จึงไม่สามารถระบุโครงสร้าง I, II และ III จากการศึกษาก็ได้รายงานไว้พบว่า pyridine 1-oxide ทำปฏิกิริยากับ 2-thiobarbituric acid ใน acetic anhydride ซึ่งมี dimethylformamide (DMF) ผสมอยู่ด้วยที่อุณหภูมิห้อง ได้สาร 5-dimethylaminomethylene-2-thiobarbituric acid ในทำนองเดียวกันพบว่าอนุพันธ์ quinoline 1-oxides สามารถเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วย 2-thiobarbituric acid ได้ โดยหมู่ active methylene เข้าแทนที่ที่ตำแหน่งที่ 2 ของวง quinoline จากการศึกษานี้ผู้วิจัยคาดหวังว่า 2-thiobarbituric acid น่าจะเข้าแทนที่ phenylpyridine 1-oxides แต่อย่างไรก็ตามได้พยายามศึกษาปฏิกิริยาการแทนที่ดังกล่าวหลายครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Bauer, L., Prachayasittikul, S. Review of some recent syntheses, reactions and bioactivities of pyridyl sulfides. **Sulfur Reports** 1987, 7 (4), 275-309.
2. Shaw, E., Bernstein, J., Losee, K., Lott, W.A. Substituted 2-bromopyridine N-oxides and their conversion to cyclic thionhydroxamic acid. **J. Am. Chem. Soc.** 1950, 72, 4362-4364.
3. Prachayasittikul, S., Prachayasittikul, V., Bauer, L. Synthesis and antibacterial activity of α - and β -(1-adamantylthio) analogs of 3-acetoxy, 3-acetamido, 3-ethoxy and 3-bromopyridines. **Srinakharinwirot Univ. Sci. J.** 1988, 4 (2), 86-94.
4. Lawung, R., Prachayasittikul, S., Prachayasittikul, V. Antimicrobial activity of picoly and phenylpyridyl sulfides. **Srinakharinwirot Univ. Sci. J.** 1995, 11 (2), 20-26.
5. Berkoff, C.E., Di Tullio, N.W., Weisback, J.A. (Smith Kline and French labs) Hypoglycemic 3-mercaptopycolinic acid and derivatives. Ger. Offen. 2,216,576 (Cl.A 61k), 19 Oct. 1972, U.S. Appl. 131, 834, 06, Apr. 1971, 11 pp. **Chem. Abstr.** 78, 16044p.

6. Finch, N., Campbell, T.R., Gemenden, C.W., Antonaccio M.J., Polvalski, H.J. Synthesis and antihypertensive activity of 5-thio-2- pyridinecarboxylic acid derivatives. *J.Med. Chem.* 1987, **21**, 1269-1274.
7. Bauer, L., Prachayasittikul, S. Deoxydative substitutions of pyridine N-oxides by thiols. *Heterocycles* 1986, **24**, 161-176.
8. Prachayasittikul, S., Kokosa, J.M., Bauer, L. Fesik, S.W. Tetrahydropyridines from 3-picoline and tert-butyl and 1-adamantyl mercaptan in acetic anhydride. Structural elucidation by long-range 2 DJ (C-H) resolved NMR spectroscopy. *J. Org. Chem.* 1985, **50**, 997-1001.
9. Prachayasittikul, S., Bauer, L. The deoxydative substitution reactions of nicotinamide and nicotinic acid N-oxides by 1-adamantanethiol in acetic anhydride. *J. Heterocycl. Chem.* 1985, **22**, 771-775.
10. Prachayasittikul, S., Doss, G., Bauer, L. Deoxydative substitution of pyridine 1-oxides by thiols. Part xx. Reactions of (2,3 and 4-phenyl)-, 3 - acetamido-, 3-bromo -, 3 - acetoxy-, 3-ethoxypyridine 1-oxides with 1-adamantanethiol in acetic anhydride. *J. Heterocycl. Chem.* 1991, **28**, 1051-1060.
11. Wenkert, D., Woodward, R.B. Studies of 2,2'-bipyridyl N,N'-dioxides. *J.Org. Chem.* 1983, **48** (3), 283-289.
12. Yousif , M.M., Fadda, A.A., Elmorsy, S.S., Hassan, H.M. Reactions of aromatic N-oxides with 2-thiobarbituric acid in the presence of acetic anhydride. *Indian J. Chem.* 1987, **26B**, 1994-997.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ ที่ให้การสนับสนุนทุนอุดหนุนการวิจัย ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2535 ขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ สำหรับสถานที่ อุปกรณ์และเครื่องมือการวิจัย และคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดลที่ให้ความอนุเคราะห์บันทึกข้อมูล NMR