
การสังเคราะห์ 3-substituted-*p*-cresol ผ่าน 2,5-cyclohexadienone intermediate

Synthesis of 3-substituted-*p*-cresol via 2,5-cyclohexadienone intermediate

เอกรัฐ ศรีสุข* อารีรัตน์ มากบดี และสุพัตรา การกล้า
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี 20131

Ekaruth Srisook,* Areerat Makbodee and Supatra Karnгла

Department of Chemistry, Faculty of Science, Burapha University, Chonburi 20131

บทคัดย่อ

การศึกษาการสังเคราะห์สาร 3-substituted-*p*-cresol จาก *p*-cresol ผ่าน 2,5-cyclohexadienone intermediate พบว่าเป็นวิธีใหม่ที่ไม่ยุ่งยากโดยใช้ปฏิกิริยา 4 ขั้นตอน เริ่มด้วยปฏิกิริยา bromination ของ *p*-cresol เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง ortho ตามด้วยปฏิกิริยา oxidation เพิ่มหมู่ leaving group แบบ ipso ที่ตำแหน่งที่ 4 ได้สาร 2,6-dibromo-4-methyl-4-substituted-2,5-cyclohexadienone ซึ่งนำมาทำปฏิกิริยา conjugate addition-aromatization ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ซึ่งเกิดที่ตำแหน่งที่ 3 เพียงอย่างเดียว และสุดท้ายทำปฏิกิริยา debromination ให้ได้สาร 3-substituted-*p*-cresol ร้อยละผลิตภัณฑ์รวมทุกขั้นตอนเท่ากับ 29.7

คำสำคัญ : 3-substituted-*p*-cresol, cyclohexadienone, bromination, conjugate addition, aromatization, debromination

Abstract

A facile synthesis of 3-substituted-*p*-cresol from *p*-cresol via 2,5-cyclohexadienone intermediate has been described. This synthesis route contains four reaction steps, bromination and oxidation of *p*-cresol gave 2,6-dibromo-4-methyl-4-substituted-2,5-cyclohexadienone. Conjugate addition and aromatization with nucleophiles and debromination finally yielded 3-substituted-*p*-cresol..

Keywords : 3-substituted-*p*-cresol, cyclohexadienone, bromination, conjugate addition, aromatization, debromination

* Corresponding author. E-mail: ekaruth@buu.ac.th

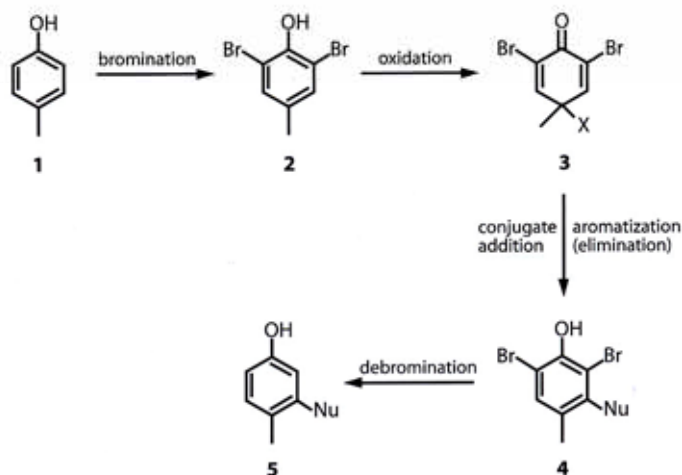
บทนำ

ฟีนอล (Phenol) เป็นสารที่เป็นองค์ประกอบในสารหลายชนิด เช่น ฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) ที่มีการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย (Lee, et al., 2003) จึงมีความพยายามในการพัฒนาโครงสร้างของสารฟีนอลเหล่านี้ให้มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพให้ดียิ่งขึ้น หรือมีผลข้างเคียงให้น้อยลง (Jung, et al., 2002; Takahashi, et al., 2003) แต่จากคุณสมบัติของหมู่ฟีนอลที่มีความเป็นหมู่ *o,p*-directing group อย่างสูง (Carey & Sundberg, 2000) ทำให้มีข้อจำกัดในการปรับปรุงโครงสร้าง ซึ่งส่วนใหญ่กระทำเฉพาะตำแหน่ง *ortho* และ *para* ของหมู่ฟีนอลเท่านั้น การที่จะทำปฏิกิริยาแทนที่ของหมู่แทนที่ต่างๆ ที่ตำแหน่ง *meta* หรือตำแหน่งที่ 3 นั้นทำได้ยาก หรือต้องการสภาวะของการทำปฏิกิริยาที่รุนแรง

เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานการใช้หมู่ Br เป็นหมู่ protecting ของสารประกอบฟีนอล และ aniline (Choi & Chi, 2001) ซึ่งต่อมาสามารถทำการ deprotection ของหมู่ Br ที่เฉพาะเจาะจงในตำแหน่ง *ortho* และ *para* ได้ นอกจากนี้มีการเตรียมสาร 2,5-cyclohexadienone ที่มีหมู่ leaving group เป็น methoxy (Pelter & Elgandy, 1988) และหมู่ฮาโลเจน (Roush & Blizzard, 1983) ตรงตำแหน่ง *ipso* ของหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง *para* โดยปฏิกิริยา oxidation และมีการศึกษาปฏิกิริยา conjugate addition ของสาร acylated quinine imine ketal ที่ตำแหน่งที่ 2 และ 3 เป็นไฮโดรเจน ซึ่งเกิดปฏิกิริยาของหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 2 และ 3 ของหมู่ acylated aniline (Swenton, et al., 1990)

ในการศึกษานี้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษากการสังเคราะห์ 3-substituted-*p*-cresol ซึ่งเป็นวิธีใหม่และไม่ยุ่งยาก โดยทำการสังเคราะห์ผ่าน cyclohexadienone intermediate ที่มีหมู่ protecting เพื่อป้องกันปฏิกิริยาที่ตำแหน่งที่ 2 แล้วซึ่งจะทำให้ได้สารที่เกิดจากการเข้าทำปฏิกิริยาตำแหน่ง 3 เพียงอย่างเดียว ขั้นตอนในการสังเคราะห์ 3-substituted-*p*-cresol ประกอบด้วย 4 ขั้นตอน เริ่มต้นจากปฏิกิริยา bromination ของ *p*-cresol (1) ที่ตำแหน่ง *ortho* ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2,6-dibromo-*p*-cresol (2) จากนั้นเตรียม cyclohexadienone 3 โดยปฏิกิริยา oxidation ทำให้เกิดการเพิ่มแบบ *ipso* ของ leaving group ที่ตำแหน่งที่ 4 ของ cyclohexadienone 3 เมื่อนำ cyclohexadienone 3 มาทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์

ซึ่งจะทำให้เกิดปฏิกิริยา conjugate addition และ elimination หรือ aromatization จะได้ 2,6-dibromo-*p*-cresol ที่มีหมู่แทนที่ตำแหน่งที่ 3 คือ 3-substituted-2,6-dibromo-*p*-cresol 4 สุดท้ายทำปฏิกิริยา debromination ของ สาร 4 ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 3-substituted-*p*-cresol 5 ขั้นตอนต่างๆ ในการสังเคราะห์แสดงได้ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการสังเคราะห์ 3-substituted-*p*-cresol

วัสดุอุปกรณ์

ตรวจสอบการเกิดผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาโดยวิธี thin-layer chromatography (TLC) โดยใช้ precoated-TLC plates; silica gel 60 F-254 ของบริษัท E.Merck ประเทศเยอรมัน ผลิตภัณฑ์ที่ได้ถูกแยกให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี column chromatography โดยใช้ซิลิกา silica gel 60 ของบริษัท E.Merck ประเทศเยอรมัน ^1H NMR และ ^{13}C NMR spectra ถูกบันทึกโดยเครื่อง Nuclear Magnetic Resonance รุ่น BRUKER AVANC-400 (400 MHz สำหรับ ^1H NMR และ 100 MHz สำหรับ ^{13}C NMR) สารทุกตัวตรวจวัดในตัวทำละลาย CDCl_3 ค่า chemical shifts ของ ^1H -NMR ถูกรายงานเป็นค่า δ (ppm) เปรียบเทียบกับ tetramethylsilane (δ 0.00) และ ^{13}C NMR ถูกรายงานเป็นค่า δ (ppm) เปรียบเทียบกับ CDCl_3 (δ 77.00)

วิธีการทดลองและข้อมูลพิสูจน์เอกลักษณ์ของผลิตภัณฑ์

2,6-dibromo-*p*-cresol (2) เตรียมสารละลายผสมของ *p*-cresol (1) 10.62 มิลลิลิตร (100 มิลลิโมล) และเมทานอล 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติม bromine 11.34 มิลลิลิตร (220 มิลลิโมล) คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 15 นาที เติมน้ำ 200 มิลลิลิตร และเติม sodium bisulfite จนสีของสารละลายไม่จางลง ทำการสกัดด้วยเอทิลอะซิเตต 2 ครั้ง ล้างชั้นเอทิลอะซิเตตด้วยน้ำ 2 ครั้ง แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของ sodium chloride ทำให้แห้งด้วย anhydrous sodium sulfate กรองและระเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องระเหยแบบหมุนทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้สารสกัดหยาบเป็นผลึกสีน้ำตาล

ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟี ใช้ซิลิกา เป็นเฟสคงที่และใช้ตัวทำละลาย 3% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เก็บ fraction ละ 20 มิลลิลิตร และตรวจสอบ fraction ด้วย TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 5% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน จนได้สารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยแบบหมุนและทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้ 2,6-dibromo-*p*-cresol (2) หนัก 23.52 กรัม (89% yield) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว จุดหลอมเหลว 46-51 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.24(s, 2H), 5.70(s, 1H), 2.24(s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 147.1, 132.4(2C), 109.4(2C), 20.0 (SDBSweb, 2006)

2,6-dibromo-4-methyl-4-chlorocyclohexadienone (3a) เตรียมสารละลายผสมของ 2,6-dibromo-*p*-cresol (2) 6.06 กรัม (22.8 มิลลิโมล) และ potassium chlorate 2.45 กรัม (20 มิลลิโมล) ใน acetic acid 50 มิลลิลิตร ค่อยๆ หยด hydrochloric acid เข้มข้น 9.80 มิลลิลิตร คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 20 นาที เติมน้ำ 200 มิลลิลิตร และเติม sodium bisulfite จนสีของสารละลายไม่จางลง จากนั้นกรองตะกอนโดยวิธี suction และล้างตะกอนด้วยน้ำ ทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้สารสกัดหยาบเป็นตะกอนสีขาวนวลอมเหลือง

ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟี ใช้ซิลิกา เป็นเฟสคงที่และใช้ตัวทำละลาย 5% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เก็บ fraction ละ 20 มิลลิลิตร และตรวจสอบ fraction ด้วย TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 5% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน จนได้สารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายด้วย

เครื่องระเหยแบบหมุนและทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้ 2,6-dibromo-4-methyl-4-chlorocyclohexadienone (3a) หนัก 5.37 กรัม (78% yield) มีลักษณะเป็นตะกอนสีขาวฟู จุดหลอมเหลว 122-128 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40(s, 2H), 1.89 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 149.6(2C), 121.7(2C), 62.6, 29.5

2,6-dibromo-4-methyl-4-bromocyclohexadienone (3b) เตรียมสารละลายผสมของ 2,6-dibromo-*p*-cresol (2) 0.96 กรัม (3.61 มิลลิโมล) และ potassium bromate 1.06 กรัม (6.35 มิลลิโมล) ใน acetic acid 10 มิลลิลิตร ค่อยๆ หยด hydrobromic acid เข้มข้น 0.96 มิลลิลิตร คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 20 นาที เติมน้ำ 300 มิลลิลิตร จากนั้นกรองตะกอนโดยวิธี suction และล้างตะกอนด้วยน้ำ ทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้ 2,6-dibromo-4-methyl-4-bromocyclohexadienone (3b) หนัก 1.09 กรัม (87% yield) มีลักษณะเป็นตะกอนสีเหลือง นวลฟู จุดหลอมเหลว 78-80 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 2H), 2.02 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 150.2(2C), 121.2(2C), 54.3, 30.1

2,6-dibromo-4-methyl-4-methoxycyclohexadienone (3c) เตรียมสารละลายของ 2,6-dibromo-*p*-cresol (2) 5.31 กรัม (20 มิลลิโมล) ในเมทานอล 50 มิลลิลิตร จากนั้นเติม iodobenzene diacetate 7.09 กรัม (22 มิลลิโมล) คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 ชั่วโมง เติมน้ำ 50 มิลลิลิตร ทำการสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน (dichloromethane) 2 ครั้ง ล้างชั้นไดคลอโรมีเทน ด้วยน้ำ 2 ครั้ง ทำให้แห้งด้วย anhydrous sodium sulfate กรองและระเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องระเหยแบบหมุนทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้สารสกัดหยาบเป็นผลึกสีส้ม

ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟี ใช้ซิลิกา เป็นเฟสคงที่และใช้ตัวทำละลาย 5% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เก็บ fraction ละ 20 มิลลิลิตร และตรวจสอบ fraction ด้วย TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 5% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน จนได้สารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายด้วย

เครื่องระเหยแบบหมุนและทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้ 2,6-dibromo-4-methyl-4-methoxy-cyclohexadienone (3c) หนัก 5.05 กรัม (85% yield) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว จุดหลอมเหลว 160-166 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25(s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.50(s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.9, 152.5(2C), 122.8(2C), 77.2, 53.9, 25.9

3-piperidino-2,6-dibromo-*p*-cresol (4a) เตรียมสารละลายของ 2,6-dibromo-4-methyl-4-chlorocyclohexadienone (3a) 0.60 กรัม (2 มิลลิโมล) ในไดคลอโรมีเทน 10 มิลลิลิตร จากนั้นเติม piperidine 1 มิลลิลิตร (10 มิลลิโมล) คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 1-3 ด้วยสารละลายกรด hydrochloric acid เจือจาง และทำการสกัดด้วย ไดคลอโรมีเทน 2 ครั้ง ล้างชั้น ไดคลอโรมีเทนด้วยน้ำ 2 ครั้ง แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของ sodium chloride ทำให้แห้งด้วย anhydrous sodium sulfate กรองและระเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องระเหยแบบหมุนทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้สารสกัดหยาบเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลดำ

ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟี ใช้ซิลิกา เป็นเฟสคงที่และใช้ตัวทำละลาย 20% ไดคลอโรมีเทนในเฮกเซน เก็บ fraction ละ 20 มิลลิลิตร และตรวจสอบ fraction ด้วย TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 10% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน จนได้สารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยแบบหมุนและทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้ 3-piperidino-2,6-dibromo-*p*-cresol (4a) หนัก 0.58 กรัม (84% yield) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาวอมส้ม

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23(s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.19(m, 2H), 2.94(m, 2H), 2.26(s, 3H), 1.70 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.3, 147.9, 133.0, 131.4, 113.2, 104.6, 50.6(2C), 26.8(2C), 24.4, 19.0

3-benzylamino-2,6-dibromo-*p*-cresol (4b) เตรียมสารละลายของ 2,6-dibromo-4-methyl-4-chlorocyclohexadienone (3a) 0.20 กรัม (0.66 มิลลิโมล) ในเอทานอล 6 มิลลิลิตร จากนั้นเติม benzylamine 0.5 มิลลิลิตร (4.6 มิลลิโมล) คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ปรับ pH ให้อยู่ในช่วง 1-3 ด้วยสารละลายกรด

hydrochloric acid เจือจาง และทำการสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 2 ครั้ง ล้างชั้นไดคลอโรมีเทนด้วยน้ำ 2 ครั้ง แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของ sodium chloride ทำให้แห้งด้วย anhydrous sodium sulfate กรองและระเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องระเหยแบบหมุนทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้สารสกัดหยาบเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลดำ

ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟี ใช้ซิลิกา เป็นเฟสคงที่และใช้ตัวทำละลาย 20% ไดคลอโรมีเทนในเฮกเซน เก็บ fraction ละ 20 มิลลิลิตร และตรวจสอบ fraction ด้วย TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 10% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน จนได้สารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยแบบหมุนและทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้ 3-benzylamino-2,6-dibromo-*p*-cresol (4b) หนัก 0.08 กรัม (30% yield) มีลักษณะเป็นผลึกสีเหลือง

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.36(m, 5H), 7.22(s, 1H), 4.20(s, 1H), 2.30(s, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.6, 145.7, 139.4, 132.9, 132.4, 128.8, 128.7, 128.4, 128.0 (2C), 118.8, 105.8, 52.3, 18.7; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.6, 145.6, 139.4, 132.9, 128.7(2C), 128.0(2C), 127.5, 123.9, 105.8, 101.5, 52.3, 18.7

3-piperidino-*p*-cresol (5a) เตรียมสารละลายของ 3-piperidino-2,6-dibromo-*p*-cresol (4a) 0.39 กรัม (1.12 มิลลิโมล) acetic acid 5 มิลลิลิตร เติม NaHSO₃ 1.31 กรัม หรือ aniline 0.25 มิลลิลิตรใน three-neck flask ค่อยๆ หยด hydrobromic acid เข้มข้น 2.50 มิลลิลิตร คนด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กและทำการ reflux เป็นเวลา 3 วัน เติมน้ำ 50 มิลลิลิตร เติมหาละลายอิ่มตัวของ sodium carbonate และทำการสกัดด้วยเอทิลอะซิเตต 2 ครั้ง ล้างชั้นเอทิลอะซิเตตด้วยน้ำ 2 ครั้ง แล้วล้างด้วยสารละลายอิ่มตัวของ sodium chloride ทำให้แห้งด้วย anhydrous sodium sulfate กรองและระเหยตัวทำละลายโดยใช้เครื่องระเหยแบบหมุนทำให้แห้งด้วยเครื่องทำสุญญากาศ ได้สารสกัดหยาบเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาลดำ

ทำให้บริสุทธิ์โดยใช้คอลัมน์โครมาโทกราฟี ใช้ซิลิกา เป็นเฟสคงที่และใช้ตัวทำละลาย 70% ไดคลอโรมีเทนในเฮกเซน เก็บ fraction ละ 20 มิลลิลิตร และตรวจสอบ fraction ด้วย TLC โดยใช้ระบบตัวทำละลาย 70% ไดคลอโรมีเทนในเฮกเซน จนได้สารผลิตภัณฑ์ จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องระเหยแบบหมุนและทำให้แห้งด้วย

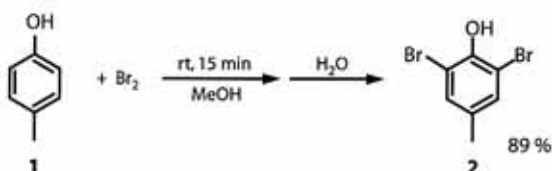
เครื่องทำสุญญากาศ เมื่อใช้ NaHSO_3 ได้ 3-piperidino-*p*-cresol (**5a**)หนัก 0.03 กรัม (13% yield) มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอมส้มใส และ 3-piperidino-6-bromo-*p*-cresol (**5b**)หนัก 0.10 กรัม (31% yield) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว แต่เมื่อใช้ aniline ได้ 3-piperidino-*p*-cresol (**5a**)หนัก 0.11 กรัม (51% yield) มีลักษณะเป็นของเหลวสีเหลืองอมส้มใส และ 3-piperidino-6-bromo-*p*-cresol (**5b**) ปริมาณน้อยมาก

3-piperidino-*p*-cresol (**5a**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.98(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.48(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.41(dd, $J=2.6, 8.1$ Hz 1H), 2.77(t, 4H), 2.20(s, 3H), 1.68(m, 4H), 1.54(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.2, 154.0, 131.5, 124.4, 109.2, 106.6, 53.2(2C), 26.5(2C), 24.4, 17.1

3-piperidino-6-bromo-*p*-cresol (**5b**) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20(s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.38(s, 1H), 2.77(t, $J=2.0$, 4H), 2.18(s, 3H), 1.68(m, 4H), 1.56(m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.9, 150.6, 133.0, 126.3, 107.2, 102.6, 53.2(2C), 26.4(2C), 24.3, 14.1

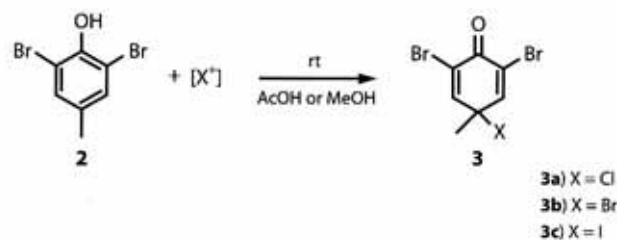
ผลการทดลองและวิจารณ์ผล

การ protect ตำแหน่ง ortho ของ *p*-cresol ด้วยหมู่ Br โดยสังเคราะห์ 2,6-dibromo-*p*-cresol (**2**) จากปฏิกิริยา bromination ของ *p*-cresol ด้วย Br_2 ในตัวทำละลายเมทานอลที่อุณหภูมิห้องได้ผลิตภัณฑ์ร้อยละเท่ากับ 89 ดังรูปที่ 2 จากการวิเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ **2** ที่ได้ด้วย $^{13}\text{C-NMR}$ spectroscopy พบว่าพีคของคาร์บอนน้อยกว่าทางทฤษฎี 1 พีค จึงได้ทำการศึกษาค้นคว้า เปรียบเทียบสเปคตรัมที่ได้กับสเปคตรัมในฐานข้อมูล SDBS (SDBSweb, 2006) พบว่าตรงกัน



รูปที่ 2 การสังเคราะห์ 2,6-dibromo-*p*-cresol (**2**)

ตารางที่ 1 การเตรียม cyclohexadienone **3** โดยปฏิกิริยา oxidation



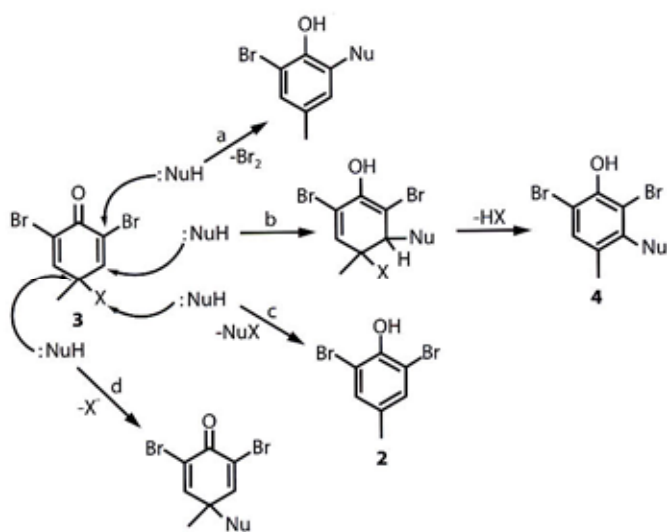
entry	condition ^a	product	% yield
1	KClO_3 , AcOH, conc HCl rt	3a	78
2	KBrO_3 , AcOH, conc HBr rt	3b	87
3	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeOH rt	3c	85

^a rt = ปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง ($\sim 30^\circ\text{C}$) AcOH = acetic acid, MeOH = เมทานอล

หลังจากนั้นทำปฏิกิริยา oxidation เพื่อเปลี่ยนให้เป็น cyclohexadienone **3** ที่มีหมู่ leaving group ที่ตำแหน่งที่ 4 เป็น Cl Br และ MeO โดยใช้สภาวะดังแสดงในตารางที่ 1 จากผลที่ได้เราสามารถเตรียม cyclohexadienone **3** มีผลิตภัณฑ์ร้อยละที่สูง และเกิดปฏิกิริยาแบบ ipso ที่ตำแหน่งที่ 4 เพียงตำแหน่งเดียวเนื่องจากการ protect ตำแหน่งที่ 2 ของหมู่ Br นอกจากนี้ในระหว่างการเตรียมพบว่า สาร **3a** และ **3c** มีความเสถียรคงตัวเมื่อเก็บไว้ ณ อุณหภูมิห้อง แต่ 2,6-dibromo-4-methyl-4-bromocyclohexadienone (**3b**) เมื่อตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องจะเกิดการสลายตัว อาจเกิดจากการที่ผลิตภัณฑ์มีนิวคลีโอไฟล์ (Nucleophile) Br^- ปนอยู่ด้วย จะเข้าทำปฏิกิริยากับหมู่โบรมีน และเกิด rearomatization เป็นสารตั้งต้น 2,6-dibromo-*p*-cresol (**2**) ซึ่งตรงกับที่ Roush และ Blizzard (1983) ได้ทำการทดลองเพื่อศึกษาความไม่เสถียรของ 4-bromo-2,5-cyclohexadienone จากปฏิกิริยา bromination ของ *p*-cresol และพบว่า 4-bromo-2,5-cyclohexadienone สามารถเกิดปฏิกิริยาย้อนกลับเป็น *p*-cresol ได้ ดังนั้นเมื่อเตรียม 2,6-dibromo-4-methyl-4-bromo-2,5-cyclohexadienone (**3b**) แล้วต้องใช้ทันที หรือเก็บไว้ในที่ที่มีอุณหภูมิต่ำกว่า 0°C

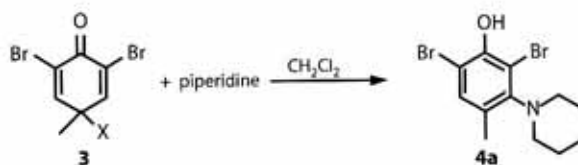
ในขั้นตอนต่อมา ทำการศึกษาปฏิกิริยาของสาร cyclohexadiene intermediate กับนิวคลีโอไฟล์ที่เป็นสารประกอบเอมีน เช่น piperidine (2° amine) และ benzylamine

(1° amine) ซึ่งเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดี และไม่สามารถเตรียมด้วยการแทนที่นี้ด้วยปฏิกิริยาแทนที่ทั่วไป การเตรียมสาร **4a** เป็นผลิตภัณฑ์นี้ ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาของอนุพันธ์ชนิดต่างๆ ของ cyclohexadienone **3** กับ piperidine ใน ไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งตำแหน่งในการเข้าทำปฏิกิริยาของ piperidine ต่อ cyclohexadienone **3** นั้น จะมีโอกาสเป็นไปได้ **4** ตำแหน่งดังแสดงในรูปที่ 3 และจากผลการทดลอง (ตารางที่ 2) พบว่า สาร **3a** ซึ่งมีหมู่ leaving group เป็น Cl สามารถเกิดปฏิกิริยาตามกลไกการเกิดปฏิกิริยาแบบ b (รูปที่ 3) เป็นการเกิดปฏิกิริยา conjugate addition ที่ตำแหน่งที่ 3 เพียงตำแหน่งเดียวตามด้วยปฏิกิริยา elimination ที่ทำให้เกิดเป็นวง aromatic กลับคืนมา เป็นสาร **4a** และ ¹H NMR สเปกตรัมของผลิตภัณฑ์แสดงถึงโปรตอนที่เป็น aromatic ที่มีอยู่เพียงตำแหน่งเดียวของสาร **4a** แต่ในขณะที่ **3b** และ **3c** ไม่เกิดเป็นสาร **4a** ที่ต้องการ ซึ่งสาร **3b** ซึ่งมีหมู่ leaving group เป็น หมู่ Br จะให้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร **2** แทน ซึ่งเนื่องมาจาก Br มีความเป็นอิเล็กโตรไฟล์ (Electrophile) ที่ดีด้วย จึงเกิดการเข้าทำปฏิกิริยาของ piperidine ที่ Br โดยตรง ส่วนในกรณี **3c** นั้นได้สารตั้งต้นกลับคืนมาถึงแม้จะทำการเพิ่มอุณหภูมิของปฏิกิริยา ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่า methoxy เป็น leaving group และอิเล็กโตรไฟล์ที่ไม่ดีเพียงพอ การที่นิวคลีโอไฟล์เกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง 3 เพียงตำแหน่งเดียวนั้น เนื่องมาจากการ protect ที่ตำแหน่งที่ 2 ของหมู่ Br ซึ่งปฏิกิริยา elimination ของหมู่ Br นั้นเกิดได้ยากกว่าโปรตอน



รูปที่ 3 กลไกในการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นไปได้ระหว่าง cyclohexadiene **3** กับนิวคลีโอไฟล์ (NuH)

ตารางที่ 2 ปฏิกิริยา conjugate addition-aromatization ของสาร cyclohexadienone **3** กับ piperidine



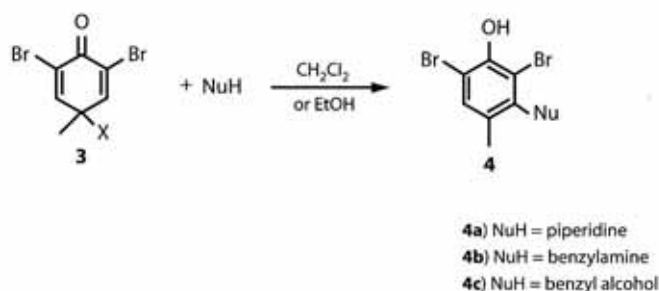
entry	compound	condition ^a	% yield
1	3a	rt	84
2	3b	rt	-
3	3c	rt	-
4	3c	reflux	-

^a rt = ปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง (~ 30 °C)

ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง สาร **3a** กับนิวคลีโอไฟล์อื่นๆ ในตัวทำละลาย 2 ชนิดคือ ไดคลอโรมีเทนและเอทานอล เมื่อใช้ piperidine เป็นนิวคลีโอไฟล์ พบว่าไดคลอโรมีเทนซึ่งเป็นตัวทำละลายที่มีขั้วน้อยเกิดปฏิกิริยาได้สาร **4a** ได้ดีกว่าเอทานอลที่เป็นตัวทำละลายที่มีขั้วมาก อาจเป็นได้ว่ากลไกการเกิด elimination หรือ aromatization และเกิดการขจัดออกของ HCl นั้น เกิดเป็นปฏิกิริยาการขจัด (Elimination reaction) แบบ E2 มากกว่าที่จะเป็นแบบ E1 แต่เมื่อใช้นิวคลีโอไฟล์เป็น benzyl amine เกิดปฏิกิริยาในตัวทำละลาย เอทานอล เพียงอย่างเดียว นั้นเนื่องมาจาก benzylamine ละลายได้น้อยในไดคลอโรมีเทน และความเกะกะ (steric interaction) ของหมู่มุมขนาดใหญ่ของหมู่ benzyl ในขณะที่นิวคลีโอไฟล์ที่อ่อนเช่น benzyl alcohol ไม่เกิดปฏิกิริยา ซึ่งอาจจำเป็นต้องเติมเบสหรือตัวเร่งปฏิกิริยาอื่นๆด้วย

และในขั้นตอนสุดท้ายได้ศึกษาการ deprotection ของหมู่ Br ที่ตำแหน่ง ortho ด้วยปฏิกิริยา debromination ของ Choi และ Chi (2001) การวิจัยขั้นนี้ได้ทดลองเปรียบเทียบใช้ตัว scavenger 2 ชนิด ผลปรากฏว่าเมื่อใช้ NaHSO₃ ได้สาร debrominated **5a** และ **5b** เท่ากับ 13 และ 31 % ตามลำดับ (ตารางที่ 4) และเมื่อใช้ aniline ได้สาร **5a** ซึ่งเป็นสารที่ต้องการเท่ากับ 51 % และตรวจพบ สาร **5b** ปริมาณเล็กน้อยเมื่อตรวจสอบด้วยเทคนิค TLC

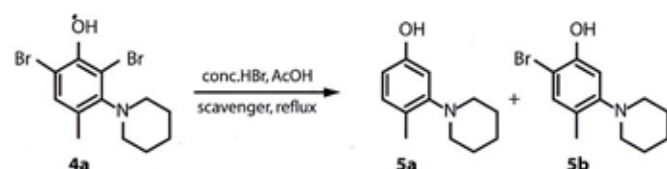
ตารางที่ 3 ปฏิกิริยา conjugate addition-aromatization ของสาร cyclohexadienone **3a** กับนิวคลีโอไฟล์ (NuH) ต่างๆ



entry	NuH	condition ^a	product	% yield
1	piperidine	CH ₂ Cl ₂ , 3h	4a	84
2	piperidine	EtOH, 3h	4a	62
3	benzyl amine	CH ₂ Cl ₂ , 3h	4b	-
4	benzyl amine	EtOH, 3h	4b	30
5	benzyl alcohol	CH ₂ Cl ₂ , 3h	4c	-
4	benzyl alcohol	EtOH, 3h	4c	-

^a EtOH = เอทานอล และ CH₂Cl₂ = ไดคลอโรมีเทน

ตารางที่ 4 ปฏิกิริยา debromination ของสาร **4a**



entry	compound	% yield	
		5a	5b
1	NaHSO ₃	13	31
2	aniline	51	trace

สรุปผลการทดลอง

จากการทดลองศึกษาการสังเคราะห์ 3-substituted *p*-cresol ผ่าน cyclohexadienone intermediate พบว่าเป็นวิธีที่ง่าย ใช้สารเคมีที่ราคาไม่แพง และปฏิกิริยาส่วนใหญ่เกิดได้ที่อุณหภูมิห้อง โดยทำผ่านปฏิกิริยา 4 ขั้นตอนคือการ protection ด้วยปฏิกิริยา bromination การเตรียม cyclohexadienone ด้วยปฏิกิริยา oxidation การทำปฏิกิริยา conjugate addition-aromatization โดยใช้ amine เป็นนิวคลีโอไฟล์ และสุดท้ายด้วยปฏิกิริยา debromination ได้สาร 3-alkylamino-*p*-cresol ร้อยละผลิตภัณฑ์รวมทุกขั้นตอนเท่ากับ 29.7 ซึ่งการศึกษากการเตรียมสาร 3-substituted-*p*-cresol ชนิดอื่นด้วยนิวคลีโอไฟล์ต่างๆ รวมทั้งการปรับปรุงการใช้ตัวเร่งปฏิกิริยากำลังอยู่ในการวิจัยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ที่ให้การสนับสนุนเงินทุน วัสดุอุปกรณ์ และสถานที่ในการทำวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- Carey, F.A. and Sundberg, R.J. 2000. *Advanced Organic Chemistry 4th ed. : Part A : Structure and Mechanisms.* Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York.
- Choi, H.Y. and Chi, D.Y. 2001 A facile debromination reaction: Can bromide now be used as a protective group in aromatic systems? *Journal of the American Chemical Society.* 123: 9202-9203.
- Jung, Y.S., Kang, T.S., Yoon, J.H., Joe, B.Y., Lim, H.J., Seong, C.M., Park, W.K., Kong, J.Y., Cho, J. and Park, N.S. 2002. Synthesis and evaluation of 4-hydroxyphenylacetic acid amides and 4-hydroxycinnamamides as antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 12: 2599-2602.

- Lee, K.G., Shibamoto, T., Takeoka, G.R., Lee, S.E., Kim, J.H. and Park, B.S. 2003. Inhibitory effects of plant-derived flavonoids and phenolic acids on malonaldehyde formation from ethyl arachidonate. *Journal of Agricultural Food Chemistry*. 51: 7203-7207.
- Pelter, A. and Elgendy, S. 1988. Phenolic oxidation with (diacetoxyiodo)benzene. *Tetrahedron Letter*. 29: 677-680.
- Roush, W.R. and Blizzard, T.A. 1983. Observation of the cyclohexadienone intermediate in the aqueous bromination of phenol. *Journal of Organic Chemistry*. 48: 759-761.
- Swenton, J.S., Bonke, B.R., Clark W.M. Chen, C.P. and Martin, K.V. 1990. The chemistry of acylated quinine imine ketals. nucleophilic and organolithium addition reaction. *Journal of Organic Chemistry*. 55: 2027-2034.
- SDBSWeb. 2006. : <http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/> (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, 2006, 07, 15) SDBS No.12972.
- Takahashi, N., Tamagawa, K., Kubo, Y. Fukui, T., Wakabayashi, H. and Honda, T. 2003. Enhancement of antioxidant activity of *p*-alkylamino-phenols by alkyl chain elongation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 11: 3255-3260.