PDF/11/2544 ดร. รุ่งนภา แซ่เอ็ง

สกว

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบจำพวกวง 6,7 เหลี่ยมของอีเธอร์จากน้ำตาล

The Synthetic Studies of 6,7-Membered Ether Ring from Sugar

โดย นางสาวรุ่งนภา แซ่เอ็ง และคณะ

31 มิถุนายน 2545

Scan

สัญญาเลขที่ PDF/11/2544

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ
การศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบจำพวกวง 6,7 เหลี่ยมของอีเธอร์จากน้ำตาล
The Synthetic Studies of 6,7-Membered Ether Ring from Sugar

คณะผู้วิจัย	สังกัด
1. นางสาวรุ่งนภา แซ่เอ็ง	มหาวิทยาลัยบูรพา
2. ศ.ดร. วิชัย ริ้วตระกูล	มหาวิทยาลัยมหิดล

วันที่ 9 มิ.ย. 2546 [redacted] 00040
เลขทะเบียน........................
เลขเรียกหนังสือ PDF 44 ง C011

สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.)
ชั้น 14 อาคาร เอส เอ็ม ทาวเวอร์
เลขที่ 979/17-21 ถนนพหลโยธิน แขวงสามเสนใน
พญาไท กรุงเทพฯ 10400
โทร. 298-0455 โทรสาร 298-0476
Home page : http://www.trf.or.th
E-mail : trf-info@trf.or.th

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

ห้องสมุด

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

สกว
TRF

บทคัดย่อ

วง 6,7 เหลี่ยมของอีเธอร์เป็นส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญหลายชนิด ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์วง 6,7 เหลี่ยมโดยการเตรียมผ่านปฏิกิริยาต่างๆ 6 ขั้นตอน ซึ่งประกอบด้วยการป้องกันหมู่ alcohol ของ butynol ตามด้วยการเพิ่มหมู่ trimethylsilyl เข้าที่ส่วนปลายของหมู่ acetylene ทำการศึกษาปฏิกิริยา C-glycosidation ของ trimethylsilylacetylene ether ที่ได้กับ D-glucal เพื่อสังเคราะห์ให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์ glycoside สูงสุด ทำการเปลี่ยน side chain ของผลิตภัณฑ์ glycoside ที่ได้ให้เป็น olefinic precursor สำหรับการปิดวง 7 เหลี่ยมโดยทำปฏิกิริยา 2 ขั้นตอนคือ desilylation และ hydrogenation ขั้นสุดท้ายเป็นการศึกษาการปิดวง 6,7 เหลี่ยมโดยวิธี Iodocyclization

Abstract

6,7-Membered cyclic ethers are part structures of several natural products of biological important. In this research, the 6,7-membered rings have been studied to prepared through six steps comprising the protection of alcohol moiety of butynol followed by the introduction of trimethylsilyl group at the terminal acetylene. The C-glycosidation of the resulting trimethylsilylacetylene ethers with D-glucal were studied to obtain the maximum yield of glycoside product. Transformation of the side chain of the glycoside compound to the olefinic precursor for 7-membered cyclization was achieved in 2 steps by using desilylation followed by hydrogenation. The 6,7-membered ring cyclization reactions were studied in the final step by using Iodocyclization method.

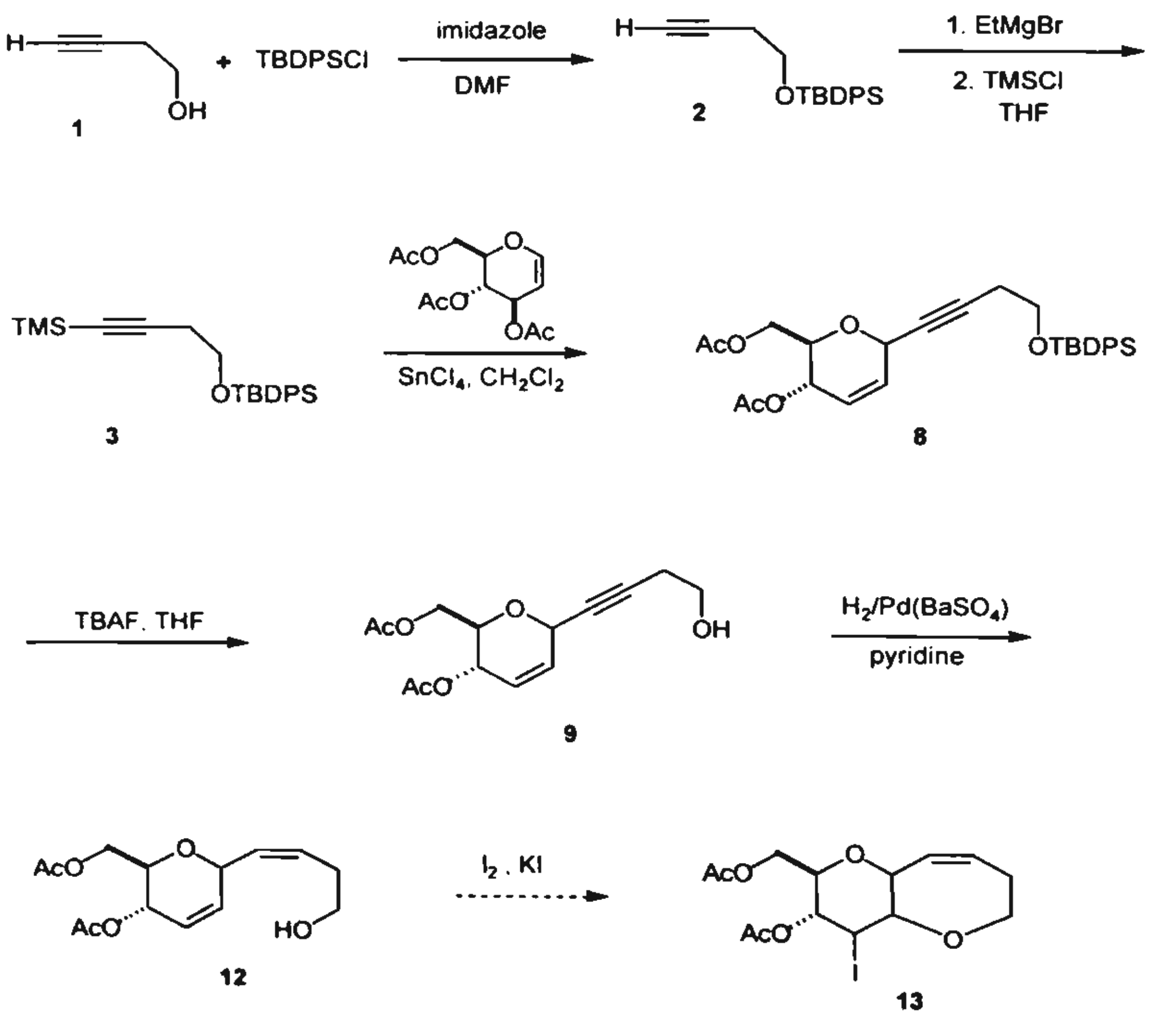
Key word : cyclic ether, C-Glycosidation, silylacetylene

Executive summary

The Synthetic Studies of 6,7-Membered Ether Rings from Sugar
การศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบจำพวกวง 6,7 เหลี่ยมของอีเธอร์จากน้ำตาล

สารจำพวก ether rings พบได้ในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิด โดยเฉพาะสารธรรมชาติจากทะเลซึ่งมีปริมาณน้อย ทำให้การศึกษาการสังเคราะห์สารเหล่านี้มีความจำเป็นเพื่อให้มีปริมาณเพียงพอต่อการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

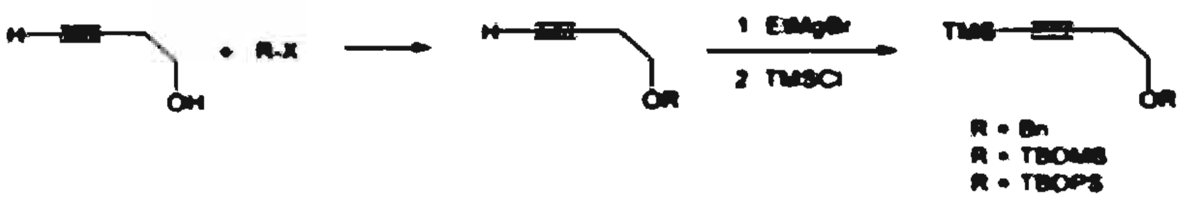
สำหรับงานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการสังเคราะห์ 6,7-membered ether rings ซึ่งทำผ่านขั้นตอนต่างๆ 6 ขั้นตอน ดังแสดงใน Scheme 1



Scheme 1

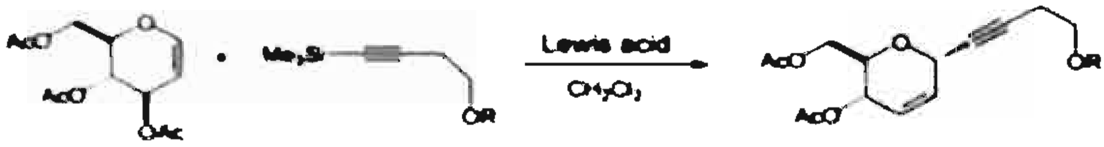
การวิจัยเพื่อสังเคราะห์ให้ได้สาร 6,7-membered ether ring แบ่งออกเป็น 4 ส่วน คือ

1 สังเคราะห์ Trimethylsilyl acetylene ether ที่จะใช้เป็น precursor ทำปฏิกิริยา C-Glycosidation

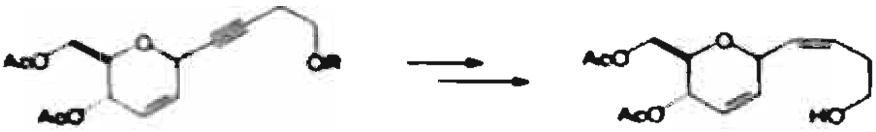


Trimethylsilyl acetylene ether ที่ใช้ในการศึกษา จะเตรียมทั้งหมด 3 ชนิด โดยทดลองใช้หมู่ป้องกัน (R group) ต่างกัน เพื่อศึกษาผลของ electronic effect ในขั้น C-Glycosidation (ขั้นที่ 2)

2. ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ Trimethylsilyl acetylene ether ทั้ง 3 ชนิด ตรวจสอบว่าชนิดใดให้ %yield ของ product สูงสุด พร้อมทั้งศึกษาผลของ electronic effect ต่อ %yield



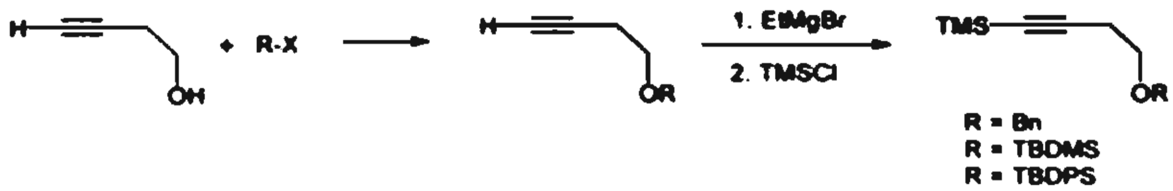
3 เตรียม precursor จาก Glycoside product ที่ได้ในข้อ 2 สำหรับศึกษาปฏิกิริยา Cyclization โดยทำการเปลี่ยนแปลง acetylene group ให้เป็น olefinic group เพื่อทำการปิดวง 7 เหลี่ยม



4 ศึกษาปฏิกิริยา Cyclization

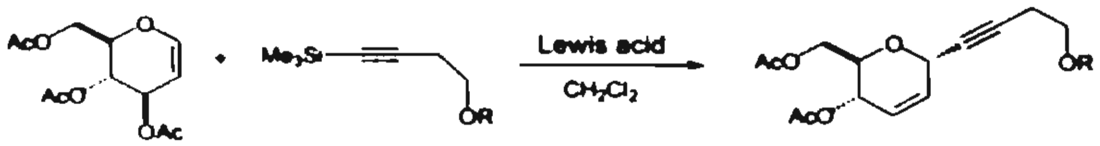
การวิจัยเพื่อสังเคราะห์ให้ได้สาร 6,7-membered ether ring แบ่งออกเป็น 4 ส่วน คือ

1. **สังเคราะห์** Trimethylsilyl acetylene ether **ที่จะใช้เป็น** precursor **ทำปฏิกิริยา** C-Glycosidation



Trimethylsilyl acetylene ether **ที่ใช้ในการศึกษา จะเตรียมทั้งหมด** 3 **ชนิด โดยทดลองใช้หมู่ป้องกัน** (R group) **ต่างกัน เพื่อศึกษาผลของ** electronic effect **ในขั้น** C-Glycosidation (**ขั้นที่** 2)

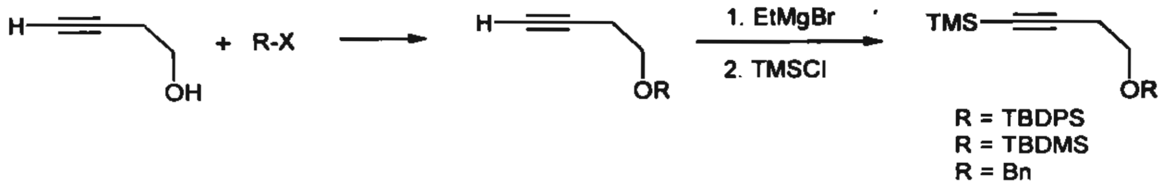
ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation **ของน้ำตาล** Acetoxy-D-Glucal กับ Trimethylsilyl acetylene ether **ทั้ง** 3 **ชนิด ตรวจสอบว่าชนิดใดให้** %yield **ของ** product **สูงสุด พร้อมทั้งศึกษาผลของ** electronic effect **ต่อ** %yield



3. **เตรียม** precursor จาก Glycoside product **ที่ได้ในข้อ** 2 **สำหรับศึกษาปฏิกิริยา** Cyclization **โดยทำการ** เปลี่ยนแปลง acetylene group ให้เป็น olefinic group **เพื่อทำการปิดวง** 7 **เหลี่ยม**

4 **ศึกษาปฏิกิริยา** Cyclization

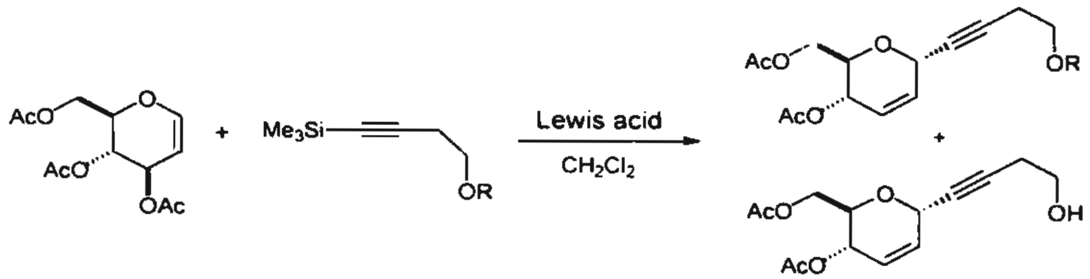
1. สังเคราะห์ Trimethylsilyl acetylene ether ที่จะใช้เป็น precursor ทำปฏิกิริยา C-Glycosidation



R	%overall yields
TBDPS	82
TBDMS	55
Bn	83

ในกรณีที่ R group หรือ protecting group เป็น TBDMS %yield ของ product จะต่ำกว่า TBDPS และ Bn เนื่องจาก TBDMS protecting group เป็น group ที่ไม่เสถียรมากนักในปฏิกิริยาภายใต้สภาวะที่มี EtMgBr เป็น reagent ดังนั้น product บางส่วนจะเกิดการ deprotect ไป

2. ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ Trimethylsilyl acetylene ether



การศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal และ Trimethylsilyl acetylene ether ที่มีหมู่ป้องกันต่างๆ พบว่าปฏิกิริยาเป็นไปตาม Table 1

Table 1 C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal และ Trimethylsilyl acetylene ether

Entry	Protecting group (R)	Lewis acid	Time/min	%yield of product	%yield of 9	Total yield of product
1	TBDPS	$SnCl_4$	20	93	0	93
2		$BF_3.OEt_2$	20	75	0	75
3	TBDMS	$SnCl_4$	20	0	24	24
4		$BF_3.OEt_2$	70	31	20	51
5	Bn	$SnCl_4$	20	43	0	43
6		$BF_3.OEt_2$	35	36	17	53
7	Ac	$SnCl_4$	70	22	0	22

จากการศึกษาใน Table 1 ปฏิกิริยา C-Glycosidation ของ Trimethylsilyl acetylene ether ที่มีหมู่ protecting group คือ *tert*-butyldiphenylsilyl (entry 1,2) ให้ C-glycoside product สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับ protecting group ชนิดอื่นเช่น หมู่ป้องกัน *tert*-Butyldimethylsilyl (entry 3,4) และ Benzyl (entry 5,6) จะให้ %yield ของ C-glycoside product ใกล้เคียงกัน เหตุที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก $SiPh_2{}^tBu$ เป็นหมู่ใหญ่สามารถป้องกันการเข้า coordinate จาก Lewis acid (steric effect) สำหรับ protecting group เช่น acetate (entry 7) จะให้ product น้อยที่สุด เนื่องจากเป็นหมู่ electron withdrawing

การมีหมู่ electron withdrawing ทำให้ได้ product น้อยสามารถอธิบายได้จากกลไกการเกิดปฏิกิริยา C-Glycosidation (Fig 1) โดยปฏิกิริยาจะเกิดผ่าน enonium ion ซึ่ง silylacetylene จะเข้าไป coordinate ทางด้าน alpha โดยหมู่ silyl จะช่วย stabilize cation intermediate ในตำแหน่ง beta ด้วยการ overlap ของ d-orbital เมื่อ side chain มีหมู่ electron withdrawing ซึ่งเป็นหมู่ที่ destabilize intermediate ที่เกิดขึ้น ถึงแม้จะไม่ได้เป็นหมู่ข้างเคียงที่ต่อตรงกับ cation intermediate แต่ก็ทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ยากกว่า %yield ต่ำกว่า ซึ่งถือเป็นผลของ electronic effect

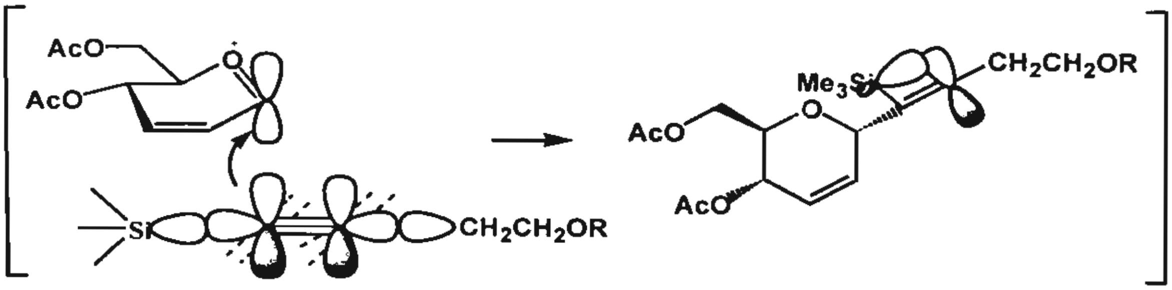
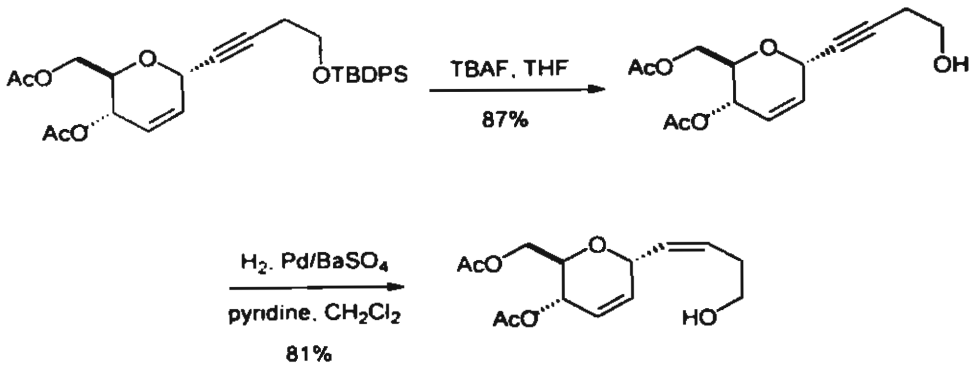


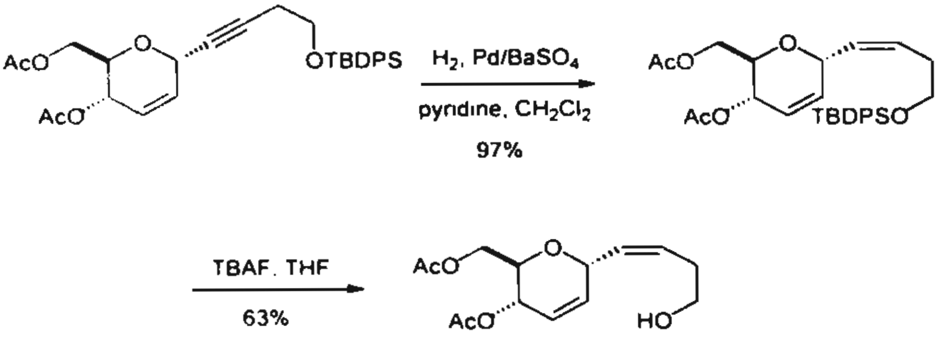
Fig 1 กลไกการเกิดปฏิกิริยา C-Glycosidation ของ D-Glucal และ Trimethylsilyl acetylene ether

นอกจากนี้ยังพบว่าภายใต้สภาวะที่ทำการวิจัยใช้ lewis acid เช่น Tin tetrachloride ($SnCl_4$) และ Boron trifluoride etherate (BF_3OEt_2) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาจะให้ผลต่างกัน พบว่าในกรณีที่ protecting group เป็น TBDPS การใช้ $SnCl_4$ จะให้ผลดีกว่า ในกรณีที่เป็น TBDMS หมู่ป้องกันชนิดนี้เกิด deprotection ได้ใน Lewis acid และกรณีหมู่ Bn เกิด deprotection เฉพาะสภาวะที่ใช้ BF_3OEt_2 เป็น lewis acid

3. เตรียม precursor จาก Glycoside product ที่ได้ในข้อ 2 สำหรับศึกษาปฏิกิริยา Cyclization โดยทำการเปลี่ยนแปลง acetylene group ให้เป็น olefinic group เพื่อทำการปิดวง 7 เหลี่ยม

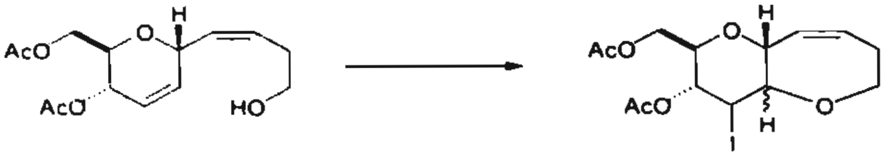


ขั้นตอนการเตรียม precursor เพื่อการปิดวง 7 เหลี่ยม สามารถทำได้ใน 2 ขั้นตอน โดยปฏิกิริยา deprotection หมู่ TBDPS และตามด้วย hydrogenation reaction ของ triple bond ให้เป็น olefinic bond โดย Lindlar catalyst หรือ สลับขั้นตอน ซึ่ง overall yield ของปฏิกิริยาแรกมากกว่า



4. ศึกษาปฏิกิริยา Cyclization

แผนการสังเคราะห์ที่ตั้งไว้ คือ ใช้ I_2 เป็น reagent ในการปิดวง 7 เหลี่ยม



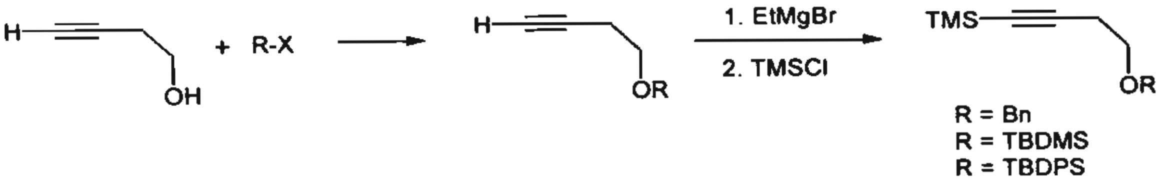
Entry	conditions
1	I_2, KI, $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 1 day
2	I_2, KI, MeCN 1 day
3	I_2, CH_2Cl_2 1 day

เมื่อทดลองใช้ condition ต่างๆตามตารางข้างบน พบว่าเกิดปฏิกิริยาการปิดวง 7 เหลี่ยมน้อยมาก สารผลิตภัณฑ์บางตัวยังอยู่ในขั้นตอนการพิสูจน์โครงสร้างและ product บางตัวไม่สามารถพิสูจน์โครงสร้างได้

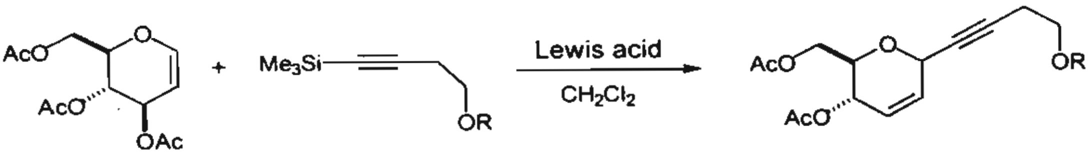
เนื้อหางานวิจัย

งานวิจัย แบ่งเป็น 4 ส่วน

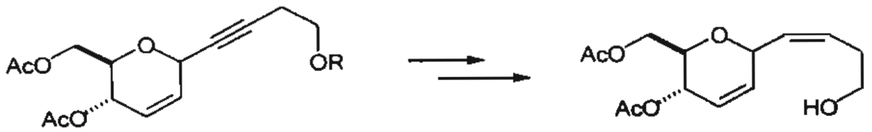
1. สังเคราะห์ Trimethylsilyl acetylene ether ที่จะใช้เป็น precursor ทำปฏิกิริยา C-Glycosidation



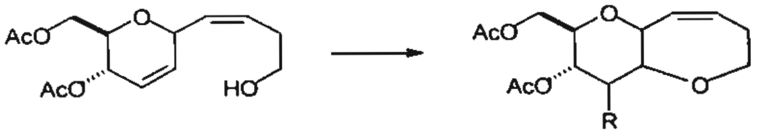
2. ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ Trimethyl silyl acetylene ether



3. เตรียม precursor จาก Glycoside product ที่ได้ในข้อ 2 สำหรับศึกษาปฏิกิริยา Cyclization



4. ศึกษาปฏิกิริยา Cyclization

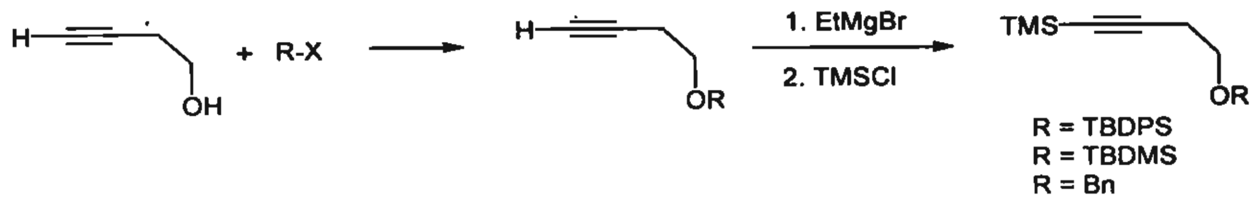


General:

Proton NMR spectra were recorded on a Varian Germini 2000 (200 MHz) or a Bruker ARX-400 (400 MHz). All spectra were measured in $CDCl_3$ solvent and chemical shifts are reported as δ values in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (δ 0.00) or $CDCl_3$ (δ 7.26) as internal standard. Data are reported as follows; chemical shift (integrate intensity or assignment, multiplicity, coupling constants in Hz, assignment). Low-resolution EI mass spectra were obtained with a FINNIKAN GCQ IONTRAP. Infrared spectra were determined on a Perkin Elmer system 2000 FT-IR spectrophotometer and are reported in wave number (cm^{-1}).

Analytical thin-layer chromatrography (tlc) was conducted on precoated tlc plates; silica gel 60F-254 [E. Merck , Darmstadt, Germany]. Silica gel columns for open-column chromatrography utilized silica gel 60 PF254 [E. Merck , Darmstadt, Germany].

1. สังเคราะห์ Trimethylsilyl acetylene ether ที่จะใช้ทำปฏิกิริยา C-Glycosidation



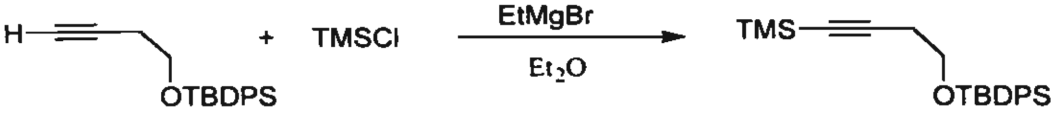
1.1 การสังเคราะห์ *Tert*-butyldiphenylsilyl trimethylsilylbutynyl ether (3) (R = TBDPS)

1 **2**

To a solution of 3-Butyn-1-ol (**1**) (1.0537 g, 15 mmol) in DMF (30 mL) was added TBDPSCl (4.61 mL, 18 mmol). The reaction was stirred at 0°C under nitrogen atmosphere and immidazole (1.33 g, 19.5 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (1-5% EtOAc/hexane) to afford (**2**) (3.95 g, 85%)

^{1}H-NMR (**2**) (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.09 (9H, s, C(CH_3)$_3$), 1.98 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-4), 2.50 (2H, td, J = 7.0, 2.5 Hz, H-3), 3.80 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-1), 7.48 (6H, m, PhH), 7.70 (4H, m, PhH)..

IR (KBr) : 3307, 3071, 2931, 2159, 1589, 1472, 1112 cm^{-1}.



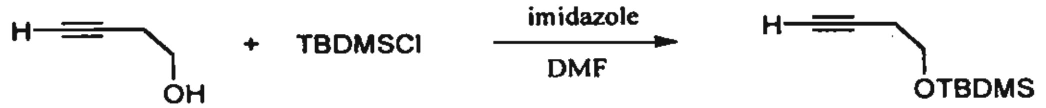
2 **3**

To a solution of *tert*-butyldiphenylsilyl-3-butynyl ether (**2**) (0.1 g, 0.3 mmol) in THF 5 mL, was dropwise added EtMgBr (0.3 mL., 3.0 M in Et_2O, 0.9 mmol) at 10°C. After stirring 10 min., TMSCl was added and the reaction mixture was allowed to room temperature and reflux at 70°C for 40 min. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with Et_2OAc (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (2% EtOAc/hexane) to afford (**3**) (0.12 g, 97%).

^{1}H-NMR (**3**) (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.20 (9H, s, Si(CH_3)$_3$), 1.09 (9H, s, C(CH_3)$_3$), 2.50 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-2), 3.80 (2H, td, J = 7.0 Hz, H-1), 7.40 (6H, m, PhH), 7.70 (4H, m, PhH).

IR (KBr) : 2959, 2178, 1589, 1473, 1249, 1112 cm^{-1}

1.2 การสังเคราะห์ *Tert*-butyldimethylsilyl trimethylsilylbutynyl ether (5) (R = TBDMS)



1 **4**

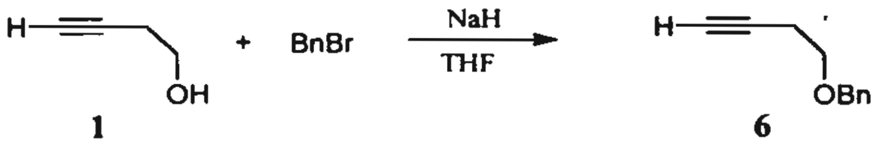
To a solution of 3-Butyn-1-ol (**1**) (1.05 g, 12 mmol) in DMF (30 mL) was added TBDMSCl (3.39 g, 22.5 mmol). The reaction was stirred at 0°C under nitrogen atmosphere and immidazole (1.33 g, 19.5 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The crude product (**4**) was used in the next step without purification.

4 **5**

To a solution of crude *tert*-butyldimethylsilyl-3-butynyl ether (**4**) (1.54 g, 8.37 mmol) in Et_2O 30 mL. was added EtMgBr (14 mL., 3.0 M in Et_2O) and excess amount of TMSCl (10.7 mL, 83.7 mmol) at 0°C. After stirring 30 min., the reaction mixture was allowed to room temperature and stirring was continued for overnight. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (10% EtOAc/hexane) to afford (**5**) (1.17 g, 55%)

IR (NaCl) (**5**) : 3313, 2952, 2177, 1469, 1380, 1248, 844 cm^{-1}

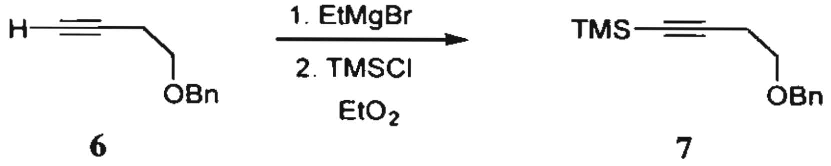
1.3 การสังเคราะห์ Benzyl trimethylsilylbutynyl ether (7) (R = Bn)



To a solution of 3-butyn-1-ol (**1**) (1.14 g, 15 mmol) in THF (20 mL) was added BnBr 5.4 mL (45 mmol). The reaction was stirred at 0°C under nitrogen atmosphere and NaH (2.16 g, 90 mmol) was added. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for overnight. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (0.5% EtOAc/hexane) to afford benzyl-3-butynyl ether (**6**) as a colourless oil (2.26 g, 94%)

^{1}H-NMR (**6**) (200 MHz, $CDCl_3$), δ 2.05 (1H, t, J = 3.0 Hz, H-4), 2.54 (2H, td, J = 7.0, 3.0 Hz, H-2), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-1), 4.58 (2H, s, CH_2Ph), 7.40 (5H, s, PhH).

IR (NaCl) : 3464, 2985, 1447, 1373. 1240 cm^{-1}

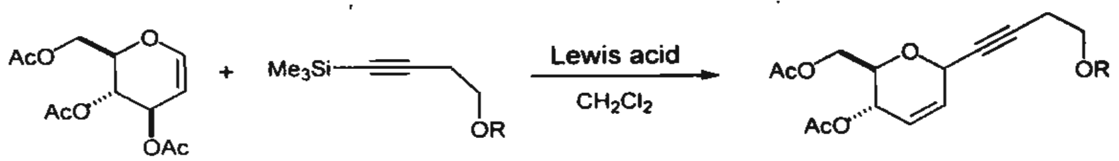


To a solution of Benzyl-3-butynyl ether (**6**) (1.23 g, 7 mmol) in Et_2O 20 mL. was added EtMgBr (11.5 mL., 3.0 M in Et_2O) and excess amount of TMSCl (9 mL, 70.5 mmol) at 0°C. After stirring 30 min., the reaction mixture was allowed to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with NH_4Cl and extracted with Et_2O (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (10% EtOAc/hexane) to afford colourless oil (**7**) (1.42 g, 88%)

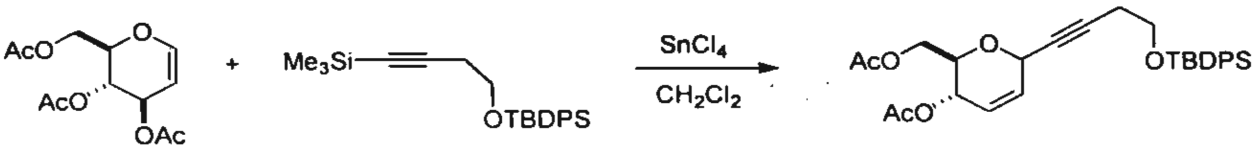
^{1}H-NMR (**7**) (200 MHz, $CDCl_3$), δ 0.11 (9H, s, SiCH_3), 2.39 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-2), 3.43 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-1), 4.39 (2H, s, CH_2Ph), 7.20 (5H, s, PhH).

IR (NaCl) : 3064, 2959, 2177, 1496, 1454, 1362, 1249 cm^{-1}

2. ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ Trimethylsilyl acetylene ether



2.1 ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ *Tert*-butyldiphenylsilyl trimethylsilylbutynyl ether (3) โดยใช้ $SnCl_4$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



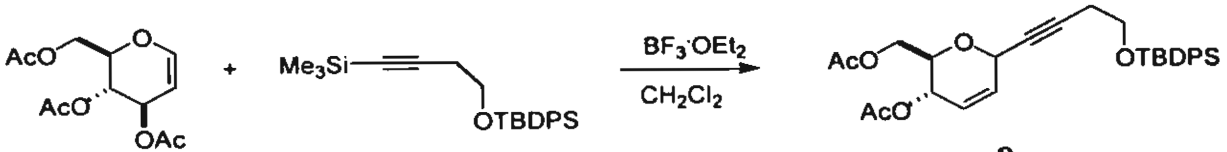
3 **8**

To a solution of Tri-O-acetoxy-D-glucal (0.31 g, 1.21 mmol) and *tert*-butyldiphenylsilyl trimethylsilyl-3-butynyl ether (**3**) (0.35 g, 0.99 mmol) in CH_2Cl_2 10 mL. was added a solution of $SnCl_4$ (0.20 mL) at -20°C. The mixture was stirred for 20 min. at -20°C and then poured into cooled sat. $NaHCO_3$ aq. After stirring for 30 min. at 0°C, the organic layer was separated and the water layer was extracted with Et_2OAc (x3). The combined organic layer were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (5-10% EtOAc/hexane) to afford a pale yellow oil (**8**) (0.44 g, 93%)

^{1}H-NMR (**8**) (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.09 (9H, s, C(CH_3)$_3$), 2.04 (6H, s, *Ac*), 2.50 (2H, td, J = 7.0, 2.0 Hz, H-3'), 3.75 (2H, t, J = 7.0 Hz, H-4'), 4.10 (1H, ddd, J = 7.0, 5.0, 3.0 Hz, H-5), 4.20 (2H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz,, H-6), 4.95 (1H, m, H-1), 5.30 (1H, ddd, J = 10.0, 4.0, 2.0 Hz, H-4), 5.57 (1H, ddd, J = 10.0, 2.0, 2.0 Hz, H-2), 5.85 (1H, ddd, J = 10.0, 4.0, 2.0 Hz, H-3), 7.40 (6H, m, PhH), 7.70 (4H, m, PhH).

IR (KBr) : 3071, 2931, 2239, 1744, 1589, 1472, 1370, 1230, 1111 cm^{-1}

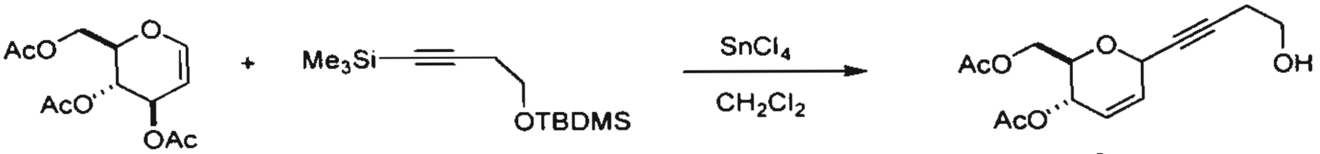
2.2 ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ *Tert*-butyldiphenylsilyl trimethylsilylbutynyl ether (3) โดยใช้ BF_3OEt_2 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



3 **8**

To a solution of D-glucal (0.29 g, 0.96 mmol) and *tert*-butyldiphenylsilyl trimethylsilyl-3-butynyl ether (3) (0.30 g, 0.80 mmol) in CH_2Cl_2 9 mL. was added a solution of BF_3OEt_2 (0.18 mL) at -20°C. The mixture was stirred for 20 min. at -20°C and then poured into cooled sat. $NaHCO_3$ aq. After stirring for 30 min. at 0°C, the organic layer was separated and the water layer was extracted with EtOAc (x3). The combined organic layer were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (5-15% EtOAc/hexane) to afford a pale yellow oil (**8**) (0.31 g, 75%)

2.3 ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ *Tert*-butyldimethylsilyl trimethylsilylbutynyl ether (5) โดยใช้ $SnCl_4$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



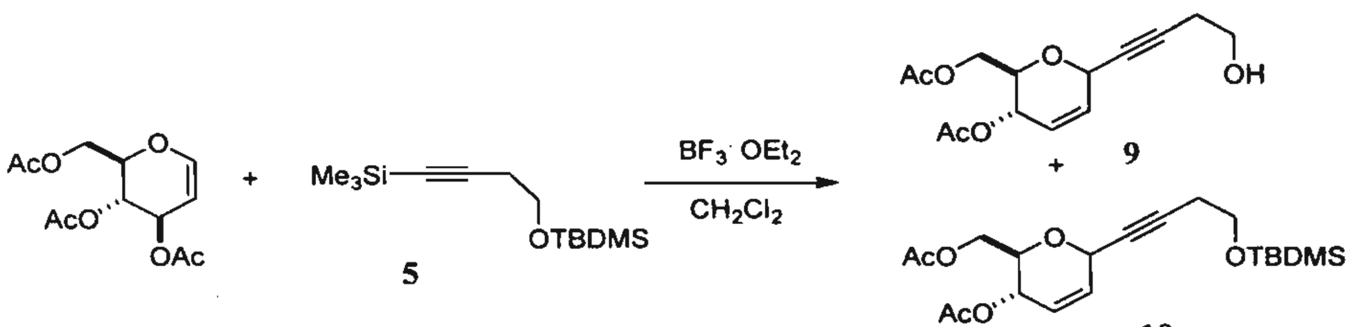
5 **9**

To a solution of D-glucal (0.49 g, 1.8 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trimethylsily-3-butynyl ether (5) (0.49 g, 1.9 mmol) in CH_2Cl_2 20 mL. was added a solution of $SnCl_4$ (0.53 mL) at -20°C. The mixture was stirred for 20 min. at -20°C and then poured into cooled sat. $NAHCO_3$ aq. After stirring for 30 min. at 0°C, the organic layer was separated and the water layer was extracted with Et_2O (x3). The combined organic layer were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (50% EtOAc/hexane) to afford a pale yellow oil (**9**) (0.12 g, 24%)

^{1}H-NMR (**9**) (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.03 (3H, s, *Ac*), 2.04 (3H, s, *Ac*), 2.45 (2H, td, J = 5.0, 2.0 Hz, H-3'), 3.68 (2H, t, J = 5.0 Hz, H-4'), 4.12 (1H, m, H-5), 4.20 (2H, m, H-6), 4.92 (1H, m, H-1), 5.22 (1H, ddd, J = 9.0, 4.0, 2.0 Hz, H-4), 5.69 (1H, ddd, J = 11.0, 2.0, 2.0 Hz, H-3), 5.83 (1H, ddd, J = 11.0, 4.0, 2.0 Hz, H-2)

IR (NaCl) : 3461, 2944, 2228, 1727, 1435, 1365, 1236 cm^{-1}

2.4 ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ *Tert*-butyldimethylsilyl trimethylsilylbutynyl ether (5) โดยใช้ $BF_3 \cdot OEt_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

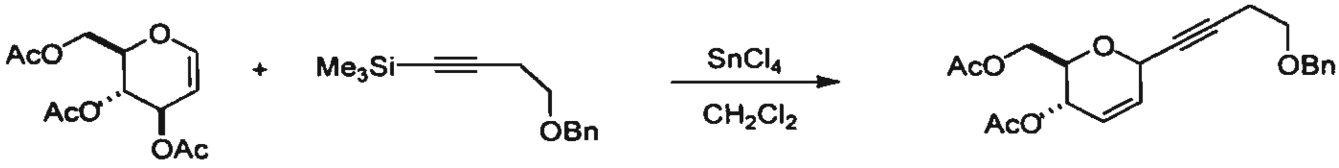


To a solution of D-glucal (0.54 g, 2.0 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl trimethylsilyl-3-butynyl ether (**5**) (0.54 g, 2.1 mmol) in CH_2Cl_2 15 mL. was added a solution of $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.35 mL) at -20°C. The mixture was stirred for 1 h 10 min. at -20°C and then poured into cooled sat. $NAHCO_3$ aq. After stirring for 30 min. at 0°C, the organic layer was separated and the water layer was extracted with Et_2O (x3). The combined organic layer were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (4-40% EtOAc/hexane) to afford butynol glycoside (**9**) as a colourless oil (0.11 g, 20%) and *tert*-butyldimethylsilyl trimethyl-3-butynyl ether-glycoside (**10**) (0.24 g, 31%).

^{1}H-NMR (**10**) (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 0.04 (6H, s, 2xSi*CH*$_3$), 0.86 (9H, s, 3x*t-Bu*), 2.06 (3H, s, *Ac*), 2.07 (3H, s, *Ac*), 2.41 (2H, td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, H-3'), 3.69 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-4'), 4.08 (1H, m, H-5), 4.30 (2H, m, H-6), 4.93 (1H, m, H-1), 5.26 (1H, ddd, *J* = 9.0, 3.0, 2.0 Hz, H-4), 5.71 (1H, ddd, *J* = 10.0, 2.0, 2.0 Hz, H-3), 5.85 (1H, ddd, *J* = 10.0, 3.0, 2.0 Hz, H-2)

IR (NaCl) : 2937, 2339, 1745, 1469, 1369, 1236 cm^{-1}

2.5 ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ Benzyl trimethylsilyl butynyl ether (7) โดยใช้ $SnCl_4$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



7 11

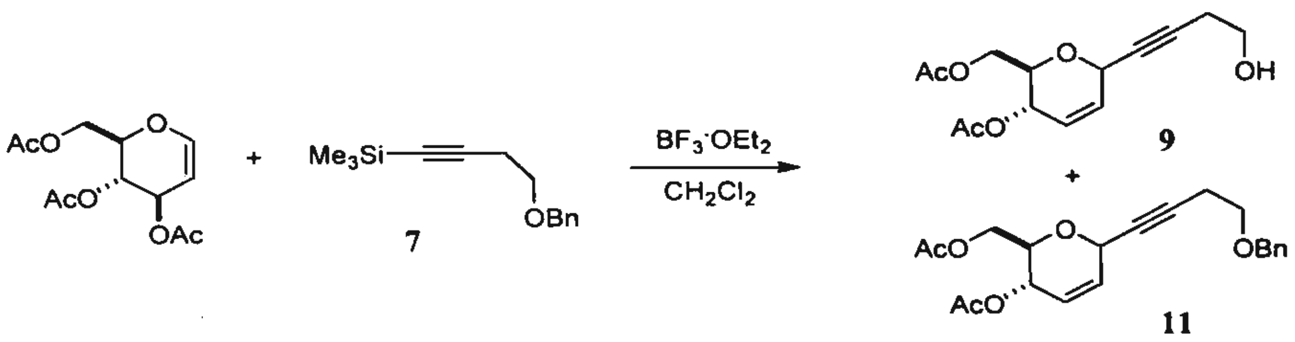
To a solution of D-glucal (0.45 g, 1.65 mmol) and Benzyl trimethylsilyl-3-butynyl ether (7) (0.45 g, 1.65 mmol) in CH_2 Cl_2 20 mL. was added a solution of $SnCl_4$ (0.45 mL) at -20°C. The mixture was stirred for 20 min. at -20°C and then poured into cooled sat. $NAHCO_3$ aq. After stirring for 30 min. at 0°C, the organic layer was separated and the water layer was extracted with Et_2O (x3). The combined organic layer were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (10-50% EtOAc/hexane) to afford a colourless oil (**11**) (0.26 g, 43%).

^{1}H-NMR (**11**) (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.09 (6H, s, 2x*Ac*), 2.57 (2H, td, *J* = 7.0, 2.0 Hz, H-3'), 3.60 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-4'), 4.12 (1H, ddd, *J* = 8.0, 4.5, 2.5 Hz, H-5), 4.21 (1H, dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, H-6a),), 4.25 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, H-6b), 4.97 (1H, m, H-1), 5.31 (1H, ddd, *J* = 9.0, 3.0, 2.0 Hz, H-4), 5.77 (1H, ddd, *J* = 10.0, 2.0, 2.0 Hz, H-3), 5.89 (1H, ddd, *J* = 10.0, 3.0, 2.0 Hz, H-2), 7.35 (5H, s, *PhH*).

IR (NaCl) : 3033, 2929, 2221, 1741, 1450, 1369, 1236 cm^{-1}

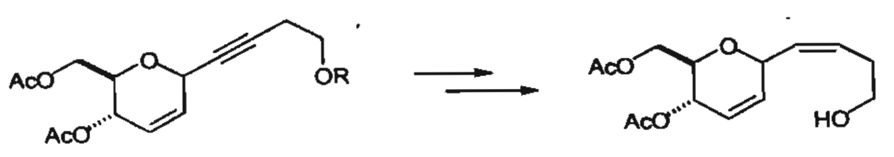
HRMS (EI) : m/z 372.1567

2.6 ศึกษาปฏิกิริยา C-Glycosidation ของน้ำตาล Acetoxy-D-Glucal กับ Benzyl trimethylsilyl butynyl ether (7) โดยใช้ $BF_3 \cdot OEt_2$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



To a solution of D-glucal (0.45 g, 1.65 mmol) and Benzyl trimethylsilyl-3-butynyl ether (7) (0.45 g, 1.9 mmol) in CH_2Cl_2 15 mL. was added a solution of $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.31 mL) at -20°C. The mixture was stirred for 35 min. at -20°C and then poured into cooled sat. $NAHCO_3$ aq. After stirring for 30 min. at 0°C, the organic layer was separated and the water layer was extracted with Et_2O (x3). The combined organic layer were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (10-70% EtOAc/hexane) to afford butynol glycoside (**9**) as a colourless oil (0.08 g, 17%) and Benzyl-3-butynyl ether glycoside (**11**) (0.22 g, 36%).

3. เตรียม precursor จาก Glycoside product ที่ได้ในข้อ 2 สำหรับศึกษาปฏิกิริยา Cyclization

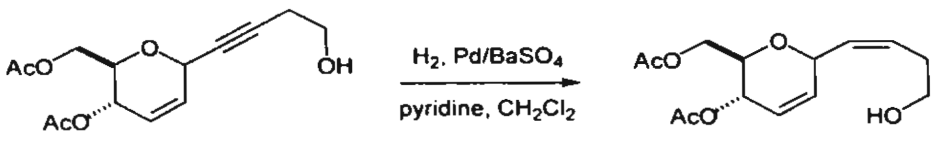


3.1 เตรียม butynol glycoside

8 9

To a solution of *tert*-butyldiphenylsilyl-3-butynyl ether glycoside (**8**) (0.51 g, 0.99 mmol) in THF (20 mL) was added TBAF (0.38 g, 1.18 mmol, 1.2 eq.). After stirring at room temperature for 90 min., the reaction mixture was quenched with $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (30-50% EtOAc/hexane) to afford (**9**) (0.24 g, 87%)

3.2 เตรียม butenol glycoside



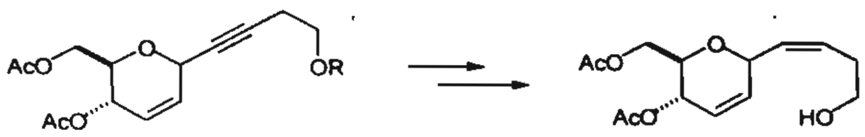
9 12

To a solution butynol glycoside (**9**) (0.1095 g, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added pyridine 1 mL and $Pd/BaSO_4$ 0.0219 g (20%w/w of starting material). After stirring at room temperature for 1h., the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc (x3). The extracts were washed with $CuSO_4$ (sat.), H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (30-50% EtOAc/hexane) to afford (**12**) (0.848 g, 81%)

1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.81 (1H, s, OH), 2.09 (3H, s, Ac), 2.10 (3H, s, Ac), 2.43 (2H, m, H-3′), 3.69 (2H, td, J = 6.5, 2.0 Hz, H-4′), 3.99 (1H, ddd, J = 6.5, 6.5, 3.0 Hz, H-5), 4.14 (1H, dd, J = 12.0, 3.0 Hz, H-6a), 4.27 (1H, dd, J = 12.0, 6.5 Hz, H-6b), 5.02 (1H, m, H-1), 5.14 (1H, ddd, J = 6.5, 2.5, 2.0 Hz, H-4), 5.67 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz, H-1′), 5.74 (1H, m, H-3), 5.81 (1H, ddd, J = 10.5, 2.0, 1.0 Hz, H-2), 5.89 (1H, dt, J = 10.0, 1.0 Hz, H-2′)

IR (NaCl) : 3421, 2932, 1649, 1736, 1433, 1233

3. เตรียม precursor จาก Glycoside product ที่ได้ในข้อ 2 สำหรับศึกษาปฏิกิริยา Cyclization

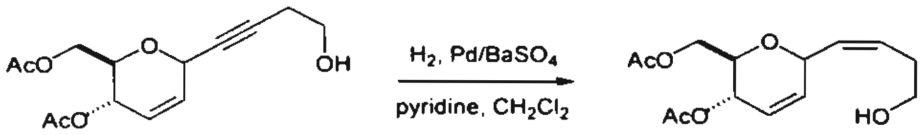


3.1 เตรียม butynol glycoside

8 9

To a solution of *tert*-butyldiphenylsilyl-3-butynyl ether glycoside (**8**) (0.51 g, 0.99 mmol) in THF (20 mL) was added TBAF (0.38 g, 1.18 mmol, 1.2 eq.). After stirring at room temperature for 90 min., the reaction mixture was quenched with $NaHCO_3$ and extracted with EtOAc (x3). The extracts were washed with H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (30-50% EtOAc/hexane) to afford (**9**) (0.24 g, 87%)

3.2 เตรียม butenol glycoside



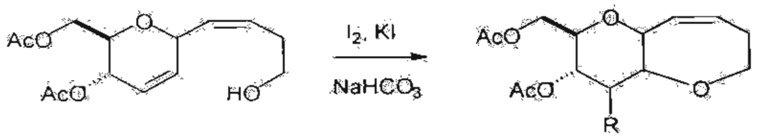
9 12

To a solution butynol glycoside (**9**) (0.1095 g, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added pyridine 1 mL and $Pd/BaSO_4$ 0.0219 g (20%w/w of starting material). After stirring at room temperature for 1h., the reaction mixture was quenched with H_2O and extracted with EtOAc (x3). The extracts were washed with $CuSO_4$ (sat.), H_2O, brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrate in vacuo. The residue was purified by silicagel column chromatrography (30-50% EtOAc/hexane) to afford (**12**) (0.848 g, 81%)

1H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.81 (1H, s, OH), 2.09 (3H, s, Ac), 2.10 (3H, s, Ac), 2.43 (2H, m, H-3′), 3.69 (2H, td, J = 6.5, 2.0 Hz, H-4′), 3.99 (1H, ddd, J = 6.5, 6.5, 3.0 Hz, H-5), 4.14 (1H, dd, J = 12.0, 3.0 Hz, H-6a), 4.27 (1H, dd, J = 12.0, 6.5 Hz, H-6b), 5.02 (1H, m, H-1), 5.14 (1H, ddd, J = 6.5, 2.5, 2.0 Hz, H-4), 5.67 (1H, dd, J = 10.0, 2.0 Hz, H-1′), 5.74 (1H, m, H-3), 5.81 (1H, ddd, J = 10.5, 2.0, 1.0 Hz, H-2), 5.89 (1H, dt, J = 10.0, 1.0 Hz, H-2′)

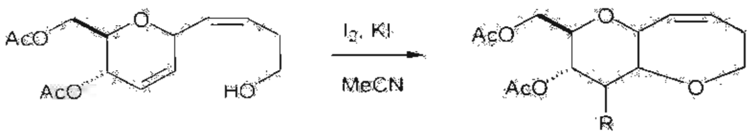
IR (NaCl) : 3421, 2932, 1649, 1736, 1433, 1233

4. ศึกษาปฏิกิริยา Cyclization



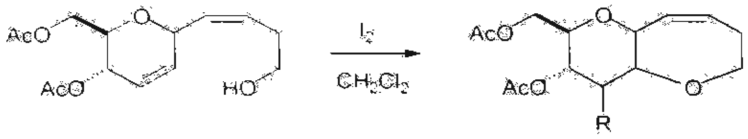
12 13

To a solution butenol glycoside (12) (0.0726 g, 0.26 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added KI (0.0640 g, 0.39 mmol) and $NaHCO_3$ (0.0324 g, 0.39 mmol). The reaction mixture was stirred and the solution of I_2 (0.0979 g, 0.39 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was dropwise added. After being stirred in the dark at room temperature for 1 day, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated $Na_2S_2O_3$ and worked up, and the crude product was purified by chromatrography (20-40% EtOAc/hexane) to afford the unidentified product.



12 13

To a solution butenol glycoside (12) (0.0800 g, 0.27 mmol) in MeCN (15 mL) was added KI (0.22 g, 1.33 mmol) and I_2 (0.17 g, 1.33 mmol). After being stirred in the dark at room temperature for 1 day, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated $Na_2S_2O_3$ and worked up, and the crude product was purified by chromatrography (20-40% EtOAc/hexane) to afford the unidentified product.



12 13

To a solution butenol glycoside (12) (0.0575 g, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was dropwise added the solution of I_2 (0.0463 g, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL). After being stirred in the dark at room temperature for 1 day, the reaction mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated $Na_2S_2O_3$ and worked up, and the crude product was purified by chromatrography (20-40% EtOAc/hexane) to afford the unidentified product.