



การพยายามสังเคราะห์อนุพันธ์ของไซโคลเพนทีโนนด้วยโครัลแอนทราซีน



โดย

นางสาวยลดา เจริญสุข

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

ภาควิชาภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

การพยายามสังเคราะห์อนุพันธ์ของไซโคลเพนทีโนนด้วยไครัลแอนทราซีน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมีอินทรีย์ แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

ภาควิชาภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ATTEMPTED SYNTHESIS OF CYCLOPENTENONE DERIVATIVES USING CHIRAL  
ANTHRACENE



By  
MISS Yonlada JAROENSUK

A Thesis Submitted in partial Fulfillment of Requirements  
for Master of Science (ORGANIC CHEMISTRY)  
Department of CHEMISTRY  
Graduate School, Silpakorn University  
Academic Year 2017  
Copyright of Graduate School, Silpakorn University



57302202 : เคมีอินทรีย์ แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโทบัณฑิต

คำสำคัญ : ไโซโคลเพนทีโนน, ไครัลแอนทราซีน

นางสาว ยลดา เจริญสุข: การพยายามสังเคราะห์อนุพันธ์ของไโซโคลเพนทีโนนด้วยไครัลแอนทราซีน อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วยา พุทรวงศ์

สารประกอบไโซโคลเพนทีโนน มีโครงสร้างเป็นวงห้าเหลี่ยมที่ภายในวงมีหมู่คีโตน และพันธะคู่ภายในวงแหวน สารกลุ่มนี้ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เนื่องจากมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย จากรายงานก่อนหน้าพบว่าสารประกอบไโซโคลเพนทีโนน มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เชื้อรา แบคทีเรีย และต้านการอักเสบ เป็นต้น ดังนั้นจึงมีผู้สนใจที่จะสังเคราะห์สารในกลุ่มนี้อยู่มาก โดยทางกลุ่มวิจัยได้ทำการสังเคราะห์ไครัลแอนทราซีน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่สามารถควบคุมการเข้าทำปฏิกิริยา (regioselectivity) และควบคุมตำแหน่งการเกิดปฏิกิริยา (stereoselectivity) ได้ และเมื่อนำไครัลแอนทราซีน (chiral anthracene) มาทำปฏิกิริยากับ 4-cyclopentene-1,3-dione ซึ่งยังไม่มีการทำมาก่อน พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์เป็น enolic anthracene adduct เพียง diastereoisomer เดียว ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 10 ซึ่งไม่เพียงพอที่จะทำปฏิกิริยาต่อไป จึงไม่สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของไโซโคลเพนทีโนนได้



57302202 : Major (ORGANIC CHEMISTRY)

Keyword : Cyclopentenones, Chiral anthracene, Cycloaddition, Enolic anthracene adduct

MISS Yonlada JAROENSUK: ATTEMPTED SYNTHESIS OF CYCLOPENTENONE DERIVATIVES USING CHIRAL ANTHRACENE Thesis advisor : Assistant Professor Waya Phutdhawong, Ph.D.

Cyclopentenones comprise of five membered ring with ketone and double bond in the same ring. This class of compounds was of interest since they possess a variety of biological activities. The previous studies were reported that cyclopentenones were shown to have anticancer, antiviral, antibacterial and inflammatory activities, etc. Thus, many researchers were interested in the synthesis of the cyclopentenone skeletons. In our research group, the chiral anthracenes had been prepared and these supposed to regioselectively and stereoselectively control the approached reactions. The cycloaddition of chiral anthracene with 4-cyclopentene-1,3-dione, which have not been reported previously, afforded the enolic anthracene adduct in a single diastereomer in 10% yield. The obtained cycloadduct was not enough to proceed to the further reactions, thus the cyclopentenone derivatives could not be synthesized.

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วैया พุทธรังค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ เป็นอย่างสูง สำหรับความเมตตากรุณาที่ให้แนวความคิด ความรู้ คำปรึกษา และคำแนะนำ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์เป็นอย่างยิ่ง ตลอดจนคอยช่วยเหลือตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์ด้วยความดูแลเอาใจใส่เป็นอย่างดียิ่งตลอดจนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยงค์ ประธานกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ และอาจารย์ ดร. เกษศิริรินทร์ เอกสินีท์กุล อาจารย์กรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ที่ให้เกียรติเป็นกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ และให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อวิทยานิพนธ์เป็นอย่างมาก ซึ่งทำให้วิทยานิพนธ์นี้มีความสมบูรณ์มากยิ่งขึ้น ตลอดจนตรวจทานแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์จนเสร็จสมบูรณ์

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ และเจ้าหน้าที่ทุกฝ่าย ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ ที่ให้ความช่วยเหลือ คำแนะนำ ตลอดจนอำนวยความสะดวกทางด้านสารเคมี เครื่องมือ และอุปกรณ์ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการทำงานวิจัยเป็นอย่างยิ่ง

ขอขอบพระคุณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ เป็นอย่างสูงที่ให้ความช่วยเหลือเอื้อเฟื้อทางด้านสถานที่ อุปกรณ์ เครื่องมือที่ใช้ในงานวิจัย

ขอขอบคุณพี่ เพื่อน และน้องๆ ในห้องวิจัยของผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วैया พุทธรังค์ ที่ช่วยให้คำปรึกษา คำแนะนำ และความช่วยเหลือ ในการแก้ไขปัญหาทางด้านต่างๆ รวมทั้งคอยเป็นกำลังใจให้เสมอมา

สุดท้ายขอขอบพระคุณ บิดา มารดา และทุกคนในครอบครัว ที่เป็นกำลังใจ ให้ความรัก ให้การสนับสนุนผู้วิจัยได้เล่าเรียนจนจบการศึกษา รวมถึงคำปรึกษาที่ดีในด้านต่างๆ และการดูแลเอาใจใส่เป็นอย่างดี จนทำให้วิทยานิพนธ์เล่มนี้ประสบความสำเร็จไปได้ด้วยดี

ยลดา เจริญสุข

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญ.....	1
1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย.....	4
1.3 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	5
บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีการดำเนินงาน.....	25
3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ.....	25
3.2 สารเคมี.....	26
3.3 วิธีการทดลอง.....	28
3.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนนโดยใช้ไครัลแอนทราซีน.....	28
3.3.2 การศึกษาสเตอริโอเคมีของไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้ โดยเริ่มจาก 9-anthracenemethanol (47a).....	43
บทที่ 4 ผลการทดลอง และวิจารณ์ผลการทดลอง.....	45
4.1 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนนโดยใช้ไครัลแอนทราซีนที่ สังเคราะห์ได้.....	45



4.1.1. ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไซโคลเพนทีโนนโดยใช้ไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้ .....	46
4.1.2. ผลการพิสูจน์สเตอริโอเคมีด้วยเทคนิค Mosher ester analysis ของ (R)-1-(an thracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a).....	57
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง.....	58
รายการอ้างอิง.....	60
ภาคผนวก สเปกตรัม $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$ .....	64
ประวัติผู้เขียน.....	109



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 แสดงผลจากปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ ....	19
ตารางที่ 2 แสดงผลจากปฏิกิริยา Thermal Diels-Alder additions ของ ( <i>R</i> )-carbinol ด้วย maleimide (G-K) โดย Simon Jones และคณะ.....	20
ตารางที่ 3 แสดงผลจากปฏิกิริยา Thermal Diels-Alder additions ของ 9-(1-hydroxyethyl) anthracene ด้วย maleimides (E-I) โดย Simon Jones และคณะ .....	22



## สารบัญภาพ

## หน้า

ภาพที่ 1	แสดงตัวอย่างสารประกอบในกลุ่มไอโซโคลเพนทีโนนจากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ.....	2
ภาพที่ 2	แสดงตัวอย่างโครงสร้างของ 9-substituted chiral anthracene .....	3
ภาพที่ 3	การสังเคราะห์ clavulone I (7) และ II (8) ในรูป racemic โดย Corey และคณะ .....	8
ภาพที่ 4	การสังเคราะห์ clavulone II (8) และ 1,2-epi-clavulone II (18) โดย Shibasaki และคณะ .....	9
ภาพที่ 5	การสังเคราะห์ของ clavulone II (8) และ III (26) ผ่าน [3+2] annulations .....	10
ภาพที่ 6	การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดย John K. Snyder และคณะ .....	11
ภาพที่ 7	การสังเคราะห์แบบ Asymmetric ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder/retro Diels-Alder ของ butenolides และอนุพันธ์ ด้วยไครัลแอนทราซีน โดย John K. Snyder และคณะ .....	11
ภาพที่ 8	การสังเคราะห์ chiral 9-functionalised anthracene ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder addition โดย Simon Jones และคณะ .....	12
ภาพที่ 9	การสังเคราะห์ 9-(4-benzyloxazolin-2-yl)anthracene ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดยใช้ chiral anthracene auxiliaries โดย Simon Jones และคณะ .....	13
ภาพที่ 10	แสดงตัวอย่าง chiral anthracene templates.....	14
ภาพที่ 11	แสดงการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ด้วยไครัลแอนทราซีนกับ N-methyl maleimide (NMM) ของสารตั้งต้นที่ไม่ได้ใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซิล... 14	14
ภาพที่ 12	แสดงการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ด้วยไครัลแอนทราซีนที่ stereogenic centers ห่างออกไปอีกหนึ่งอะตอม หรือไม่มีอะตอมของออกซิเจนที่ stereogenic centers .....	15
ภาพที่ 13	แสดง transition states ของการเกิดปฏิกิริยา cycloadditions ของไครัลแอนทราซีน (29) .....	15
ภาพที่ 14	แสดงการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Reduction ของสารผลิตภัณฑ์ (35) และ (37) และปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารผลิตภัณฑ์ (35) .....	16

ภาพที่ 15 การสังเคราะห์ (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(9-Anthracenyl)-3-methyl-4-benzyl oxazolidine ผ่านปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ .....	17
ภาพที่ 16 การสังเคราะห์ (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2-(9-Anthracenyl)-3,4-dibenzyl oxazolidine ผ่านปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ .....	17
ภาพที่ 17 การสังเคราะห์แบบ asymmetric control ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions โดย Buchwald, Simon Jones และคณะ .....	18
ภาพที่ 18 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ของ <i>N</i> -alkyl และ <i>N</i> -aryl maleimides ด้วย chiral auxiliary โดย Simon Jones และคณะ .....	19
ภาพที่ 19 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา asymmetric transformations ของ <i>N</i> -alkyl และ <i>N</i> -aryl maleimides กับ Chiral 9-anthrylethanol derivatives โดย Simon Jones และคณะ .....	21
ภาพที่ 20 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ .....	21
ภาพที่ 21 แผนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน .....	23
ภาพที่ 22 แผนการพิสูจน์สเตอริโอเคมี โดยใช้เทคนิค <i>S</i> -Mosher ester analysis .....	24
ภาพที่ 23 การสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (42a) .....	29
ภาพที่ 24 การสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b) .....	30
ภาพที่ 25 การสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol ( <i>rac</i> -43a) .....	31
ภาพที่ 26 การสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol ( <i>rac</i> -43b) .....	32
ภาพที่ 27 การสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (44a) .....	33
ภาพที่ 28 การสังเคราะห์ ( <i>E</i> )-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (44b) .....	34
ภาพที่ 29 ( <i>R</i> )-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) .....	35
ภาพที่ 30 การสังเคราะห์ (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b) .....	36
ภาพที่ 31 การสังเคราะห์ ( <i>R</i> )-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) และ ( <i>R</i> )-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a) .....	37
ภาพที่ 32 การสังเคราะห์ 9-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (48b) .....	38
ภาพที่ 33 การสังเคราะห์ (4 <i>S</i> )-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a) .....	39

ภาพที่ 34 การสังเคราะห์ (9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-10-(( <i>R</i> )-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12 <i>H</i> )-one (49a).....	40
ภาพที่ 35 การสังเคราะห์ (9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-10-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[1,2]epicycle pentaanthracen-13(12 <i>H</i> )-one (49b) .....	41
ภาพที่ 36 การสังเคราะห์ (S)-( <i>R</i> )-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a).....	43
ภาพที่ 37 ผลการสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (42a).....	46
ภาพที่ 38 ผลการสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b).....	47
ภาพที่ 39 ผลการสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol ( <i>rac</i> -43a).....	48
ภาพที่ 40 ผลการสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol ( <i>rac</i> -43b).....	48
ภาพที่ 41 ผลการสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (44a).....	49
ภาพที่ 42 ผลการสังเคราะห์ ( <i>E</i> )-9-(prop-1-en-1-yl anthracene) (44b) .....	50
ภาพที่ 43 ผลการสังเคราะห์ ( <i>R</i> )-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) .....	50
ภาพที่ 44 ผลการสังเคราะห์ (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b).....	51
ภาพที่ 45 ผลการสังเคราะห์ ( <i>R</i> )-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) และ ( <i>R</i> )-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a).....	52
ภาพที่ 46 ผลการสังเคราะห์ 9-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (48b).....	53
ภาพที่ 47 ผลการสังเคราะห์ (4 <i>S</i> )-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a) .....	54
ภาพที่ 48 ผลการสังเคราะห์ (9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-10-(( <i>R</i> )-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12 <i>H</i> )-one (49a) .....	54
ภาพที่ 49 ผลการสังเคราะห์ (9 <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-10-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9 <i>H</i> -9,10-[1,2]epicycle pentaanthracen-13(12 <i>H</i> )-one (49b) .....	55
ภาพที่ 50 ผลการสังเคราะห์ ( <i>R</i> )-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a).....	56

## บทที่ 1

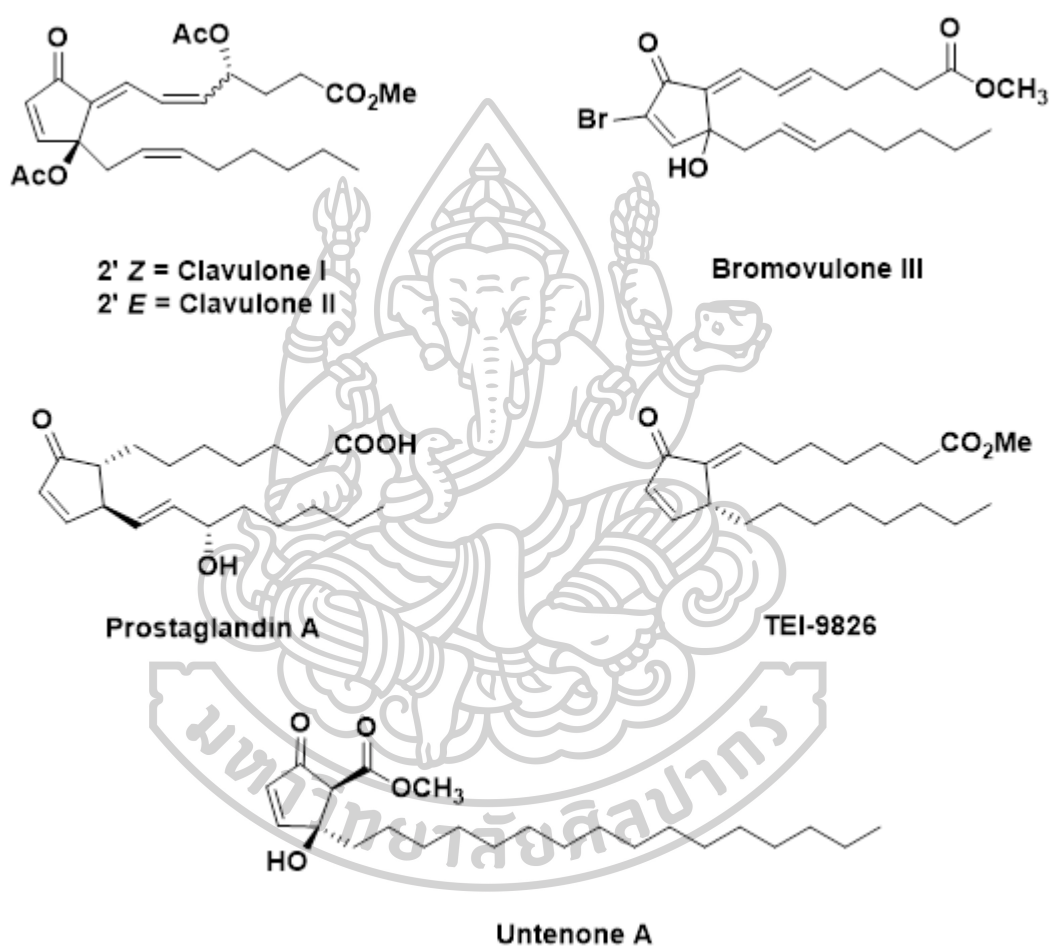
### บทนำ

#### 1.1 ที่มาและความสำคัญ

ไซโคลเพนทีโนน (Cyclopentenones) เป็นสารกลุ่มหนึ่งที่พบในผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ โดยโครงสร้างหลักประกอบด้วย วงห้าเหลี่ยมมีพันธะคู่ภายในวงแหวน และมีหมู่คีโตน มีการรายงานไว้ว่าสารในกลุ่มไซโคลเพนทีโนนมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย ดังนั้นจึงเป็นที่สนใจของนักวิจัยหลายกลุ่มที่ทำการเสาะหาสารในกลุ่มนี้จากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ รวมถึงสังเคราะห์สารในกลุ่มนี้ขึ้นมาเลียนแบบธรรมชาติ ตัวอย่างสารประกอบไซโคลเพนทีโนนดังแสดงในภาพที่ 1 เช่น Clavulones (Kikuchi & Tsukitani, 1983) ที่สกัดแยกมาจาก Japanese Stolonifer *Clavularia viridis* ออกฤทธิ์ทางด้านต้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ที่ 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Prostaglandin A (M. Fukushima et al., 1989) แสดงการออกฤทธิ์ในการต้านอาการอักเสบ ยับยั้งไวรัส และยับยั้งเซลล์มะเร็ง Untenone A (Kobayashi, Ishibashi, & Takeuchi, 1993) ที่สกัดแยกมาจาก Okinawan marine sponge ในกลุ่ม *Plakortis sp.* ออกฤทธิ์ทางด้านการยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด L1210 มี  $\text{IC}_{50} = 0.4 \mu\text{M}/\text{mg}$  อีกทั้งยังแสดงการยับยั้งการทำงานของ mammalian DNA polymerases (pol.  $\alpha$  และ  $\beta$ ) และ human terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) (Sugawara et al., 2006) 13,14-dihydro-15-deoxy-deoxy-Delta-7-prostaglandin A1 methyl ester (TEI-9826) (S. Fukushima et al., 2001) มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็งเนื้ออกได้อีกด้วย รวมทั้งฤทธิ์ทางด้านเภสัชวิทยาที่สำคัญอีกมากมาย Bromovulone III (Guh et al., 2005) ออกฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง (antitumor activity) เซลล์ human prostate carcinoma (PC-3) และ colon (HT29) cancer cell line มี  $\text{IC}_{50} = 0.5 \mu\text{M}$

ในปี 1960 พบ cyclopentanoid ซึ่งสกัดแยกมาจากกรดไขมันที่สำคัญของมนุษย์ ออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญ สามารถเป็นยาปฏิชีวนะ (antibiotic) และยารักษาเนื้องอก (antitumor) เช่น Pentanomycin (Khan & Rout, 2006) Sarkomycin (Minaskanian & Marx, 1982) Kjellmanianone (Hayashi, Nakayama, Fukuoka, Nozaki, & Matsuo, 1980) Methyl-enonemycines A (Scarborough Jr, Toder, & Smith, 1980) และ B (Blount, Jernow, Tautz,

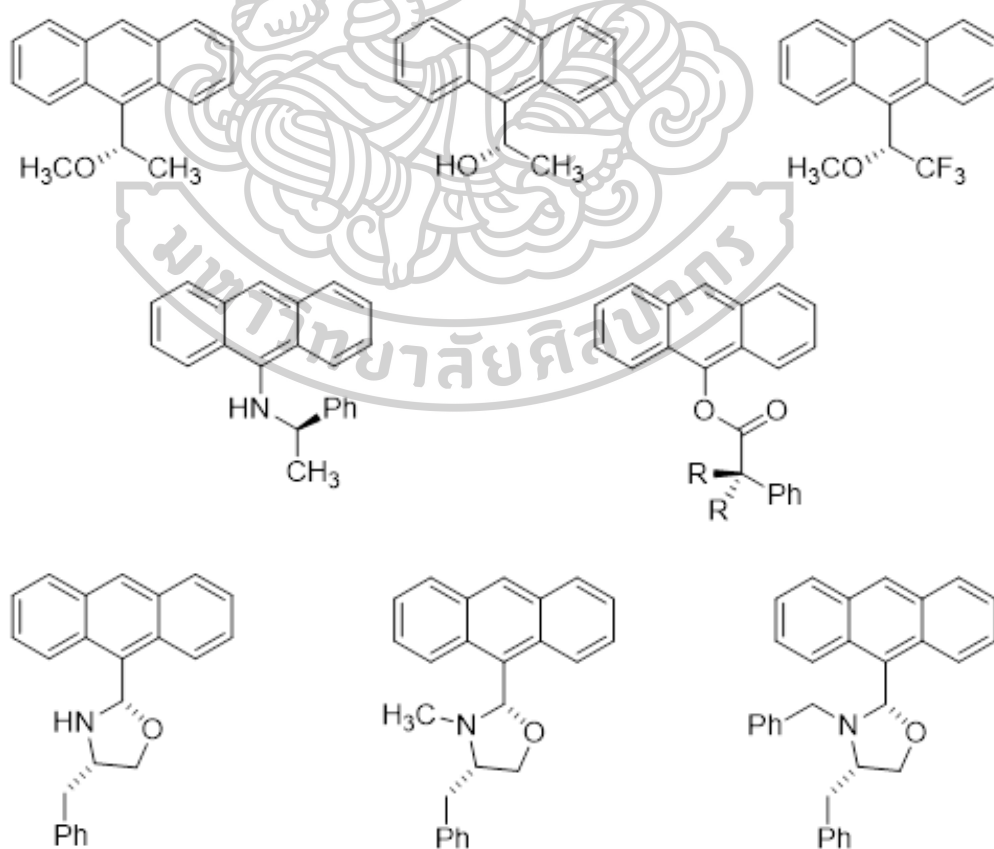
& Rosen, 1979) สารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติในกลุ่มของไซโคลเพนทีโนน จึงมีความน่าสนใจมาก อันเนื่องมาจากฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายดังกล่าวมาแล้วข้างต้น แต่ถึงอย่างไรก็ตามสารกลุ่มนี้สามารถสกัดแยกมาจากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติได้ในปริมาณน้อย อีกทั้งตัวอย่างที่มีอยู่ในธรรมชาติมีปริมาณน้อย และใช้ระยะเวลาในการสกัดแยกนาน ทำให้มีกลุ่มผู้วิจัยสนใจและพยายามสังเคราะห์สารประกอบในกลุ่มไซโคลเพนทีโนนกันอย่างมากมาย



ภาพที่ 1 แสดงตัวอย่างสารประกอบในกลุ่มไซโคลเพนทีโนนจากผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติ

ในปัจจุบันการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนนสามารถทำการสังเคราะห์ได้หลากหลายวิธี ยกตัวอย่างเช่น การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาการปิดวงโดยใช้ปฏิกิริยา Nazarov (Overman & Blumenkopf, 1986), (Habermas, Denmark, & Jones, 1994) หรือปฏิกิริยา Pauson-Khand (Brummond & Kent, 2000), (Perez-Castells, Perez-Serrano, Blanco-Urgoiti, Casarrubios, & Dominguez, 2000) หรือทำผ่านปฏิกิริยา metal-catalyzed

cyclisations (Danheiser & Davie, 2005) หรือผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder/retro Diels-Alder Reaction (Snyder, Kerrie, Neil, Amitav, & Wanlin, 2004) โดยใช้ไครัลแอนทราซีน (chiral anthracene) ซึ่งวิธีนี้นักวิจัยนิยมทำการสังเคราะห์กันอย่างแพร่หลาย การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder/retro Diels-Alder การใช้ไครัลแอนทราซีนนั้นมีความสามารถในการควบคุมตำแหน่งการเข้าทำปฏิกิริยา (regioselectivity) และควบคุมทิศทางการเข้าทำปฏิกิริยา (stereoselectivity) ได้ดีทำให้การสังเคราะห์ด้วยวิธีนี้มีประสิทธิภาพสูง โดยไครัลแอนทราซีนที่เป็นที่นิยม คือ 9-substituted chiral anthracene ดังแสดงในภาพที่ 2 โดยสามารถทำปฏิกิริยา Diels-Alder กับ dienophiles อาทิเช่น maleic anhydride, maleimides, *p*-benzoquinone และ 4-cyclopentene-1,3-dione เพื่อที่จะทำให้เกิด diastereoselective addition ที่พันธะคู่ของแอนทราซีน ในตำแหน่งที่ 9 และ 10 สามารถควบคุมปฏิกิริยาด้วย stereogenic center ที่ตำแหน่งที่ 9 ของแอนทราซีนส่งผลทำให้เกิด diastereoselectivity ที่สูง เนื่องมาจากผลของ electrostatic Hydrogen bond และ Steric effect จากไครัลแอนทราซีน



ภาพที่ 2 แสดงตัวอย่างโครงสร้างของ 9-substituted chiral anthracene



ก่อนหน้าในปี 2006 Evans และคณะ รายงานการเตรียม Chiral 9-oxazolidinyl anthracene derivatives แบบ single diastereoselectivity จากปฏิกิริยา condensation ระหว่าง 9-anthraldehyde กับ *N*-alkyl amino alcohol และทำปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloadditions กับ *N*-methyl maleimide พบว่าให้ร้อยละผลผลิต และ diastereoselectivity ที่สูง พร้อมกับรายงานว่าในปัจจุบันสามารถประยุกต์ใช้ได้ทั้งทางด้านวิชาการ มหาวิทยาลัย และในระดับอุตสาหกรรมทางเคมี โดย 9-substituted anthracene สามารถควบคุมการเกิดปฏิกิริยา cycloadditions ส่งผลทำให้เกิด diastereoselectively ที่สูงมากรวมถึงให้ regioselectively ที่ดีอีกด้วย

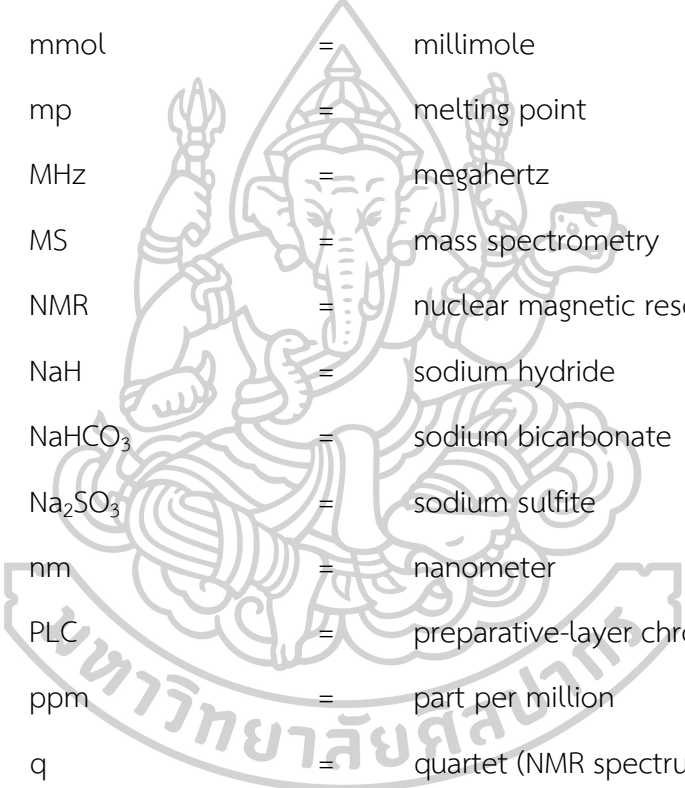
ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงให้ความสนใจศึกษาการสังเคราะห์ไครัลแอนทราซีนเพื่อใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน โดยเริ่มจากแอนทราซีนผ่านปฏิกิริยาดังนี้ เริ่มจากปฏิกิริยา Fridels-Crafts acylation Reduction Dehydration Sharpless asymmetric dihydroxylation Methylation และปฏิกิริยา Diels-Alder ตามลำดับ เพื่อที่จะนำไปพัฒนาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนนต่อไป และทำการพิสูจน์สเตอริโอเคมีวิเคราะห์ด้วยวิธี Mosher ester analysis โดยใช้ (*S*)-(-)-alpha-methoxy-alpha-(trifluoromethyl)phenyl acetic acid (*S*-Mosher)

## 1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1.2.1 ศึกษาการสังเคราะห์ไครัลแอนทราซีนซึ่งเป็นสารที่สามารถควบคุมตำแหน่งการเข้าทำปฏิกิริยา (regioselectivity) และทิศทางของการเกิดปฏิกิริยา (stereoselectivity) ได้ สามารถนำไปพัฒนาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนนต่างๆ ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพได้
- 1.2.2 พิสูจน์สเตอริโอเคมีของไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้
- 1.2.3 นำไครัลแอนทราซีนมาใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน

## 1.3 นิยามศัพท์เฉพาะ

Abs	=	absorbance
Ar	=	argon
AcBr	=	acetyl bromide
AcCl	=	acetyl chloride
AlCl <sub>3</sub>	=	aluminium chloride
anh. Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	=	sodium sulphate anhydrous
brs	=	broad singlet (NMR spectrum)
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	=	dichloromethane
CH <sub>3</sub> I	=	methyl iodide
CDCl <sub>3</sub>	=	deuteriochloroform
°C	=	degree Celsius
DMAP	=	4-dimethylaminopyridine
DCC	=	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
d	=	doublet (NMR spectrum)
dd	=	doublet of doublet (NMR spectrum)
EtOAc	=	ethyl acetate
equiv	=	equivalent
g	=	gram
HMBC	=	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	=	heteronuclear multiple quantum correlation
Hz	=	hertz
h	=	hour
H <sub>2</sub> O	=	water
<i>J</i>	=	coupling constant



$\text{KHSO}_4$	=	potassium hydrogen sulfate
LAH	=	lithium aluminium hydride
m	=	multiplet (NMR spectrum)
$m/z$	=	mass-to-charge ratio
mg/mL	=	milligram per milliliter
min	=	minute
mL	=	milliliter
mmol	=	millimole
mp	=	melting point
MHz	=	megahertz
MS	=	mass spectrometry
NMR	=	nuclear magnetic resonance
NaH	=	sodium hydride
$\text{NaHCO}_3$	=	sodium bicarbonate
$\text{Na}_2\text{SO}_3$	=	sodium sulfite
nm	=	nanometer
PLC	=	preparative-layer chromatography
ppm	=	part per million
q	=	quartet (NMR spectrum)
rt	=	room temperature
sat. $\text{NH}_4\text{Cl}$	=	saturated ammonium chloride
S-Mosher	=	(S)-(-)-alpha-methoxy-alpha-(trifluoromethyl)phenylacetic acid
s	=	singlet (NMR spectrum)
TFA	=	trifluoroacetic acid
THF	=	tetrahydrofuran
TLC	=	thin layer chromatography

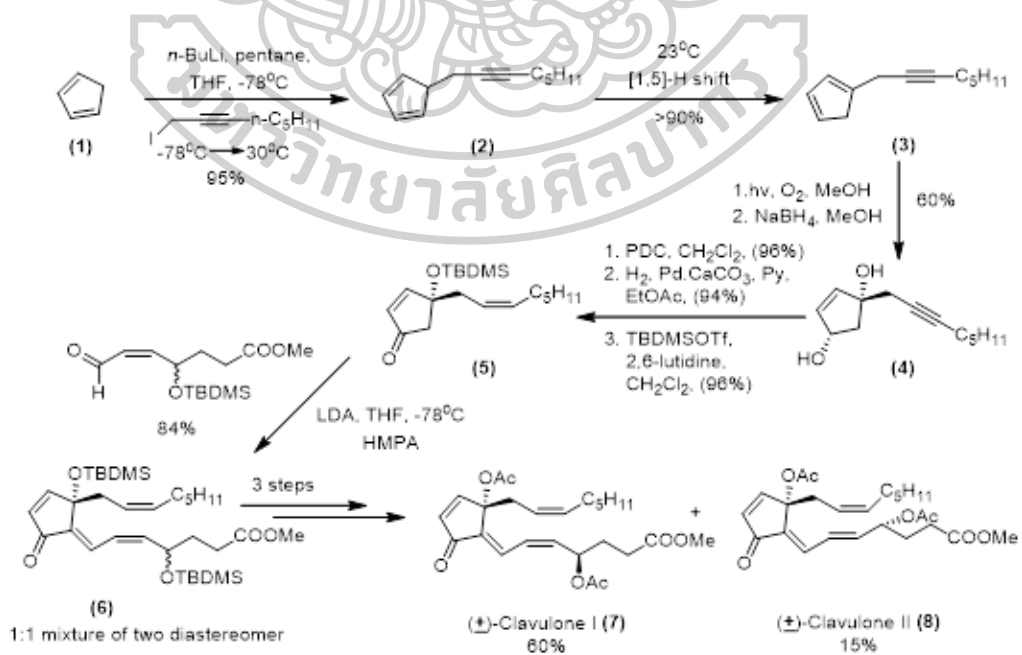
t	=	triplet (NMR spectrum)
<sup>t</sup> BuOH (TBA)	=	tertiary butyl alcohol
μg/μL	=	microgram per microliter
μM/mg	=	micromolar per milligram
δ	=	chemical shift relative to tetramethylsilane (TMS)



## บทที่ 2 วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

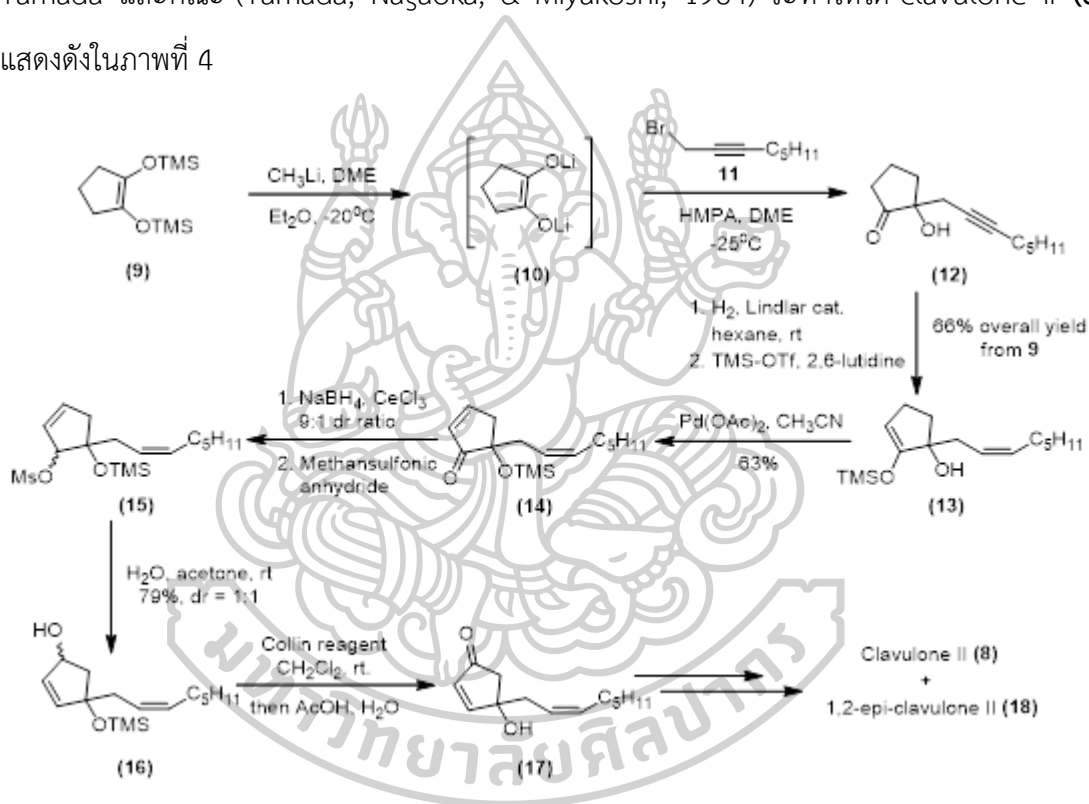
ในปัจจุบันนักวิจัยให้ความสนใจกับสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติในกลุ่มของไซโคลเพนทีโนน (cyclopentenones) เนื่องจากสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย และยังสามารถนำมาประยุกต์ใช้ทางด้านเภสัชวิทยา ในงานวิจัยนี้ผู้วิจัยจึงได้ให้ความสนใจกับสารผลิตภัณฑ์ทางธรรมชาติที่มีโครงสร้างเป็นวงห้าเหลี่ยม มีหมู่คีโตน มีพันธะคู่ภายในวงแหวน และมีหมู่แทนที่ (R) เป็นไฮโดรคาร์บอนสายยาว คือ อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน ซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง เชื้อรา แบคทีเรีย และต้านการอักเสบ

ในปี 1984 Corey และคณะ (Corey & Mehrotra, 1984) รายงานแนวทางการสังเคราะห์ clavulone I (7), II (8) แบบ racemic form โดย clavulone II (8) เป็น 5,6-*E* isomer ของ clavulone I (7) ผ่านการสังเคราะห์ทั้งหมด 10 ขั้นตอน เริ่มต้นจาก cyclopentadiene (1) ผ่านปฏิกิริยาหลายขั้นตอนโดยผ่านปฏิกิริยา photo oxidation ได้เป็น endoperoxide และทำปฏิกิริยา reduction ได้เป็น diol ที่มีสเตอริโอเคมีเหมือนกับสารผลิตภัณฑ์ จากนั้นทำปฏิกิริยาอีกหลายขั้นตอนได้เป็น clavulone I (60%) และ clavulone II (15%) แสดงดังในภาพที่ 3



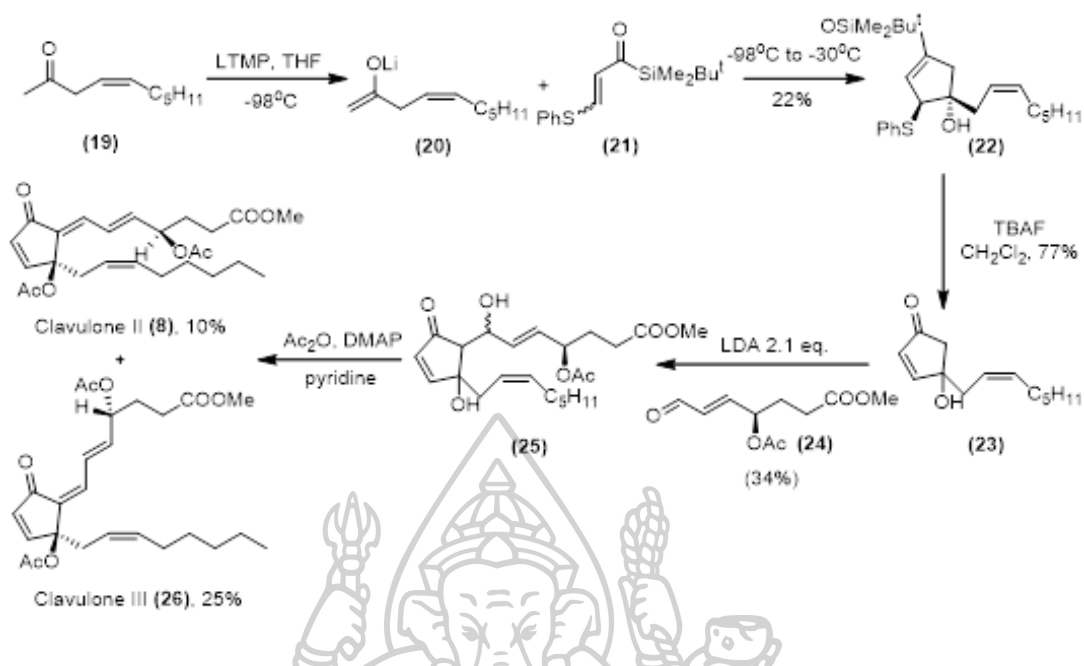
ภาพที่ 3 การสังเคราะห์ clavulone I (7) และ II (8) ในรูป racemic โดย Corey และคณะ

ในปี 1985 Shibasaki และคณะ (Shibasaki & Ogawa, 1985) ได้รายงานแนวทางการสังเคราะห์ total synthesis ของ clavulone ได้เป็นผลสำเร็จผ่านปฏิกิริยา aldol coupling ของ hydroxyl cyclopentenone (17) เริ่มต้นจาก 1,2-bis-trimethylsilyloxy cyclopentenone (9) โดยนำ dilithium-1,2-enediolate (10) ทำปฏิกิริยากับ 1-bromo-2-octyne (11) จะได้สาร hydroxyl ketone (12) จากนั้นทำผ่านปฏิกิริยาหลายขั้นตอนผ่านปฏิกิริยา aldol condensation ทำให้ได้สารหมายเลข (15) แล้วทำปฏิกิริยา acetylation และสามารถทำตามวิธีการสังเคราะห์ของ Yamada และคณะ (Yamada, Nagaoka, & Miyakoshi, 1984) จะทำให้ได้ clavulone II (8) แสดงดังในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 การสังเคราะห์ clavulone II (8) และ 1,2-epi-clavulone II (18) โดย Shibasaki และคณะ

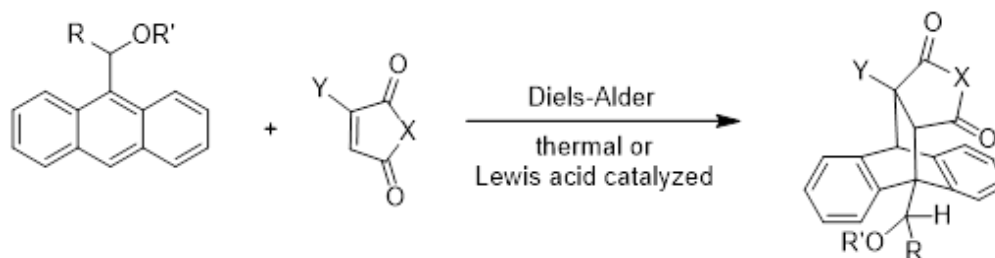
นอกจากนี้การสังเคราะห์ clavulone II (8) และ III (26) สามารถทำผ่านปฏิกิริยา [3+2] annulation โดยใช้ lithium enolate (20) ได้สารผลิตภัณฑ์เป็น cyclopentenone (22) จากนั้นทำปฏิกิริยาอีก 5 ขั้นตอน และสังเคราะห์ตาม Yamada และคณะ (Yamada et al., 1984) เกิดเป็นสาร clavulone II (10%) และ III (25%) (Takeda, Nakajima, & Yoshii, 1997) แสดงดังในภาพที่ 5



ภาพที่ 5 การสังเคราะห์ของ clavulone II (8) และ III (26) ผ่าน [3+2] annulations

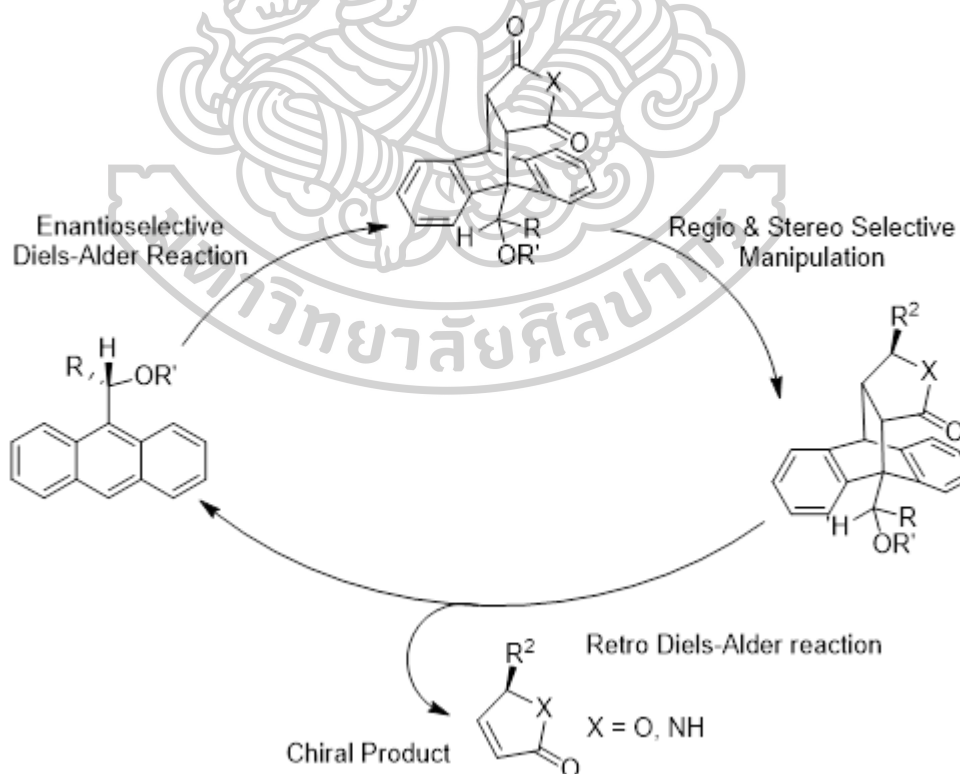
จากแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไซโคลเพนทีโนนที่ได้กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่า จะต้องทำการควบคุมสเตอริโอเคมีทำให้ผู้วิจัยสนใจที่จะสังเคราะห์อนุพันธ์ของไซโคลเพนทีโนนโดยใช้ chiral auxiliary และ chiral auxiliary ที่น่าสนใจ คือ chiral anthracene auxiliary จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าการใช้ chiral anthracene auxiliary ในการสังเคราะห์สารในกลุ่มไซโคลเพนทีโนนประสบความสำเร็จ จึงทำให้เป็นอีกแนวทางหนึ่งที่นิยมทำการสังเคราะห์กันอย่างมาก โดยก่อนหน้านี้ได้มีการรายงานและเสนอแนวทางการสังเคราะห์ไว้ดังนี้

ในปี 2000 John K. Snyder และคณะ (Snyder & Sanyal, 2000) ได้ศึกษาปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions ระหว่าง 9-substitued chiral anthracene templates กับ asymmetric และ non asymmetric dienophiles ทำให้เกิดผลของ diastereoselective addition ตรงพันธะคู่ในตำแหน่งที่ 9 และ 10 ของแอนทราซีน ผลที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions จะทำให้ได้ single diastereomer เนื่องจากผลของพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ O-carbonyl และไฮโดรเจนของหมู่แทนที่บนวงแอนทราซีน แสดงดังในภาพที่ 6



ภาพที่ 6 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดย John K. Snyder และคณะ

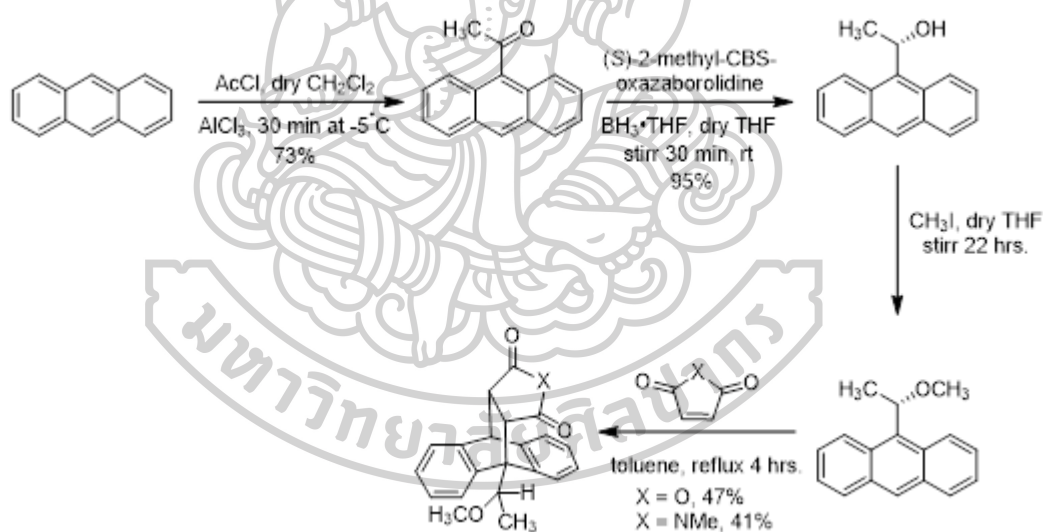
เมื่อใช้ maleic anhydride และ maleimides เป็น nucleophiles ทำปฏิกิริยากับ chiral anthracene template แบบ recyclable สามารถเตรียม butenolide  $\alpha, \beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactam และ polycyclic alkaloid core structure โดยผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions ตามด้วย asymmetric transformation และ retro Diels-Alder reaction ซึ่งประสบความสำเร็จโดยให้ผลของ diastereoselectivity ที่สูง ในปฏิกิริยา cycloadditions พร้อมกับให้ regioselectivity ที่สูงด้วยเช่นกัน แสดงดังในภาพที่ 7



ภาพที่ 7 การสังเคราะห์แบบ Asymmetric ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder/retro Diels-Alder ของ butenolides และอนุพันธ์ ด้วยไครัลแอนทราซีน โดย John K. Synder และคณะ



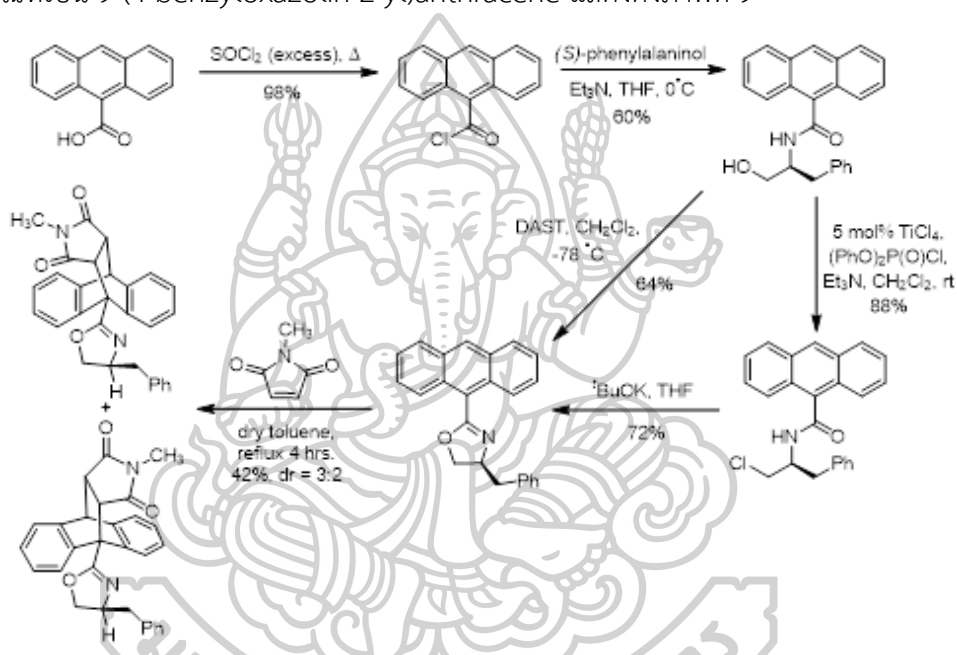
ในปี 2002 Simon Jones และคณะ (Jones & Christian, 2002) ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ chiral 9-functionalised anthracene ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder addition โดยพบว่าปฏิกิริยาระหว่าง 9-(1-methoxyethyl)anthracene และใช้ maleic anhydride กับ *N*-methylmaleimide เป็น dienophiles สารผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้ผลของ diastereoselectivity ที่สูง (>95 : 5) โดยเริ่มต้นจากแอนทราซีนผ่านปฏิกิริยา Friedel Crafts acetylation เกิดเป็น methyl ketone หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา asymmetric reduction โดยใช้ (*S*)-2-methyl-CBS-oxazaborolidine catalyst เกิดเป็น carbinol และทำปฏิกิริยา *O*-methylation เกิดเป็น 9-(1-methoxyethyl)anthracene หรือไครัลแอนทราซีนตามที่ต้องการ และจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder กับ maleic anhydride กับ *N*-methylmaleimide โดยการให้ความร้อน (reflux) และใช้ toluene เป็นตัวทำละลาย เป็นเวลานาน 4 ชั่วโมง สามารถยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วย single crystal X-ray diffraction ดังแสดงในแผนภาพที่ 8



ภาพที่ 8 การสังเคราะห์ chiral 9-functionalised anthracene ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder addition โดย Simon Jones และคณะ

ในปี 2004 Simon Jones และคณะ (Jones & Bawa, 2004) ได้รายงานแนวทางการสังเคราะห์ของ 9-(4-benzyloxazolin-2-yl)anthracene ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder ซึ่งเป็นแนวทางการสังเคราะห์ใหม่สำหรับปฏิกิริยา cyclisation ของ  $\beta$ -hydroxy amides เป็น oxazolines โดยเริ่มต้นจาก 9-carboxylic acid ทำปฏิกิริยากับ thionyl chloride เกิดเป็น acid chloride

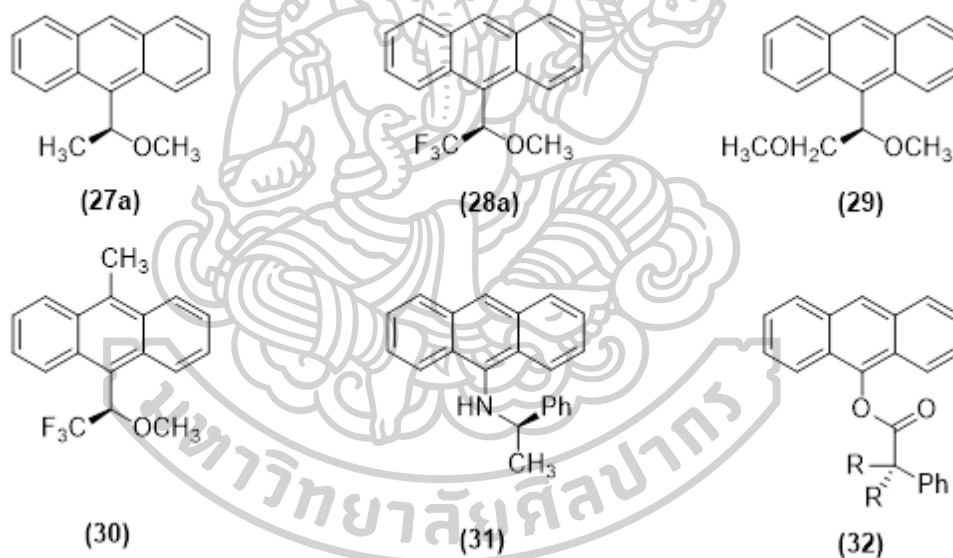
จากนั้นทำปฏิกิริยากับ (*S*)-phenylalaninol เกิดเป็น  $\beta$ -hydroxy amide หลังจากนั้น Simon Jones และคณะ ได้แบ่งการสังเคราะห์ออกเป็น 2 แนวทางโดยแนวทางแรกนำมาทำปฏิกิริยา cyclisation ด้วย diethylaminosulfur trifluoride (DAST) เกิดเป็น oxazoline ใช้เป็น chiral auxiliaries สำหรับอีกแนวทางหนึ่งนำมาทำปฏิกิริยา cyclisation ด้วย  $\text{TiCl}_4$  โดยใช้  $^t\text{BuOK}$  เป็นเบส ซึ่งจากผลการทดลองพบว่า ถึงแม้แนวทางที่ใช้  $\text{TiCl}_4$  จะผ่านการสังเคราะห์ 2 ขั้นตอนแต่ก็ให้ร้อยละ ผลผลิตที่สูงกว่าแนวทางการสังเคราะห์ด้วย DAST จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder ได้ ผลิตภัณฑ์เป็น 9-(4-benzyloxazolin-2-yl)anthracene แสดงดังภาพที่ 9



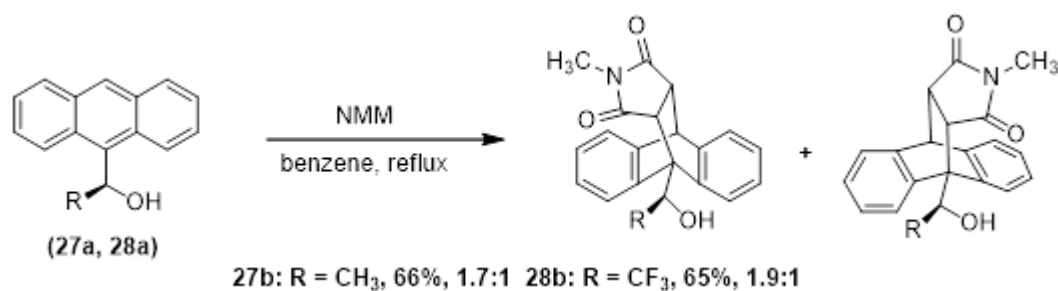
ภาพที่ 9 การสังเคราะห์ 9-(4-benzyloxazolin-2-yl)anthracene ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder โดยใช้ chiral anthracene auxiliaries โดย Simon Jones และคณะ

เมื่อไม่กี่ปีที่ผ่านมา การใช้ chiral anthracene templates มาใช้ในการควบคุมสเตอริโอในการเตรียม butenolide (Snyder & Sanyal, 2000)  $\alpha, \beta$ -unsaturated  $\gamma$ -lactam (Snyder et al., 2004) และ polycyclic alkaloidal (Snyder, Sanyal, & Yuan, 2005) โดยใช้ปฏิกิริยา Diels-Alder/retro Diels-Alder โดยอาศัยแรงบันดาลใจจาก Thebtaranonth's anthracene template จาก racemic และ achiral cyclopentenones ความสำเร็จในการควบคุม diastereoselectivity และ regioselectivity ทั้งในการทำปฏิกิริยา cycloadditions และ transformations ของคาร์บอนิลที่อยู่บน dienophile โดยปราศจาก racemization อีกทั้งเมื่อได้สารผลิตภัณฑ์ lactams หรือ lactones ที่ต้องการ แล้วยังสามารถนำแอนทราซีนกลับมาใช้ใหม่ได้

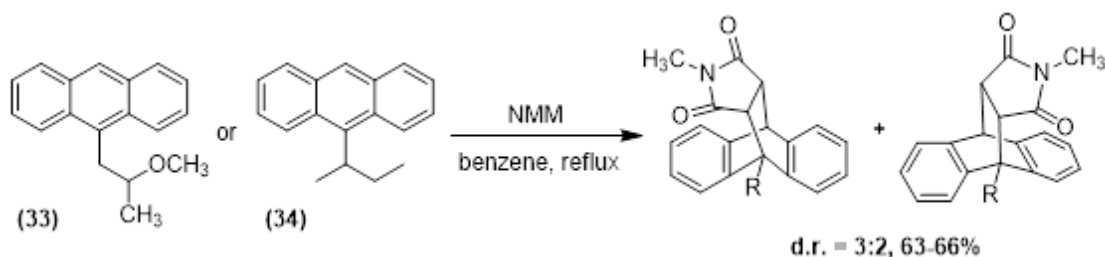
ในปี 2005 John K. Snyder (Snyder, Burgess, et al., 2005) ได้รายงานการทำปฏิกิริยา cycloadditions ด้วย stereogenic centers ตรงตำแหน่งที่ 9 ของแอนทราซีน ไม่ว่าจะ เป็น alkyl substituents หรือ heteroatom substituents แสดงดังภาพที่ 10 ด้วย maleic anhydride และ *N*-alkyl maleimides ให้ผลของ diastereoselectivity ที่สูง และให้ร้อยละผลิตผลที่สูงด้วยเช่นกัน (75-99%) แต่ปฏิกิริยา cycloadditions ด้วยไครัลแอนทราซีนที่ไม่ได้ใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซิล **27b** และ **28b** จะส่งผลของ diastereoselectivity ที่ต่ำ **27b** (1.7:1), **28b** (1.9:1) ตามลำดับ แสดงดังในภาพที่ 11 อีกกรณีหนึ่งถ้าตำแหน่งของ stereogenic centers ห่างออกไปอีกหนึ่งอะตอม หรือไม่มีอะตอมของออกซิเจนที่ stereogenic centers พบว่าผลของ diastereoselectivity ต่ำลง (d.r = 3:2, 63-66%) เมื่อทำปฏิกิริยา cycloadditions ด้วย *N*-methyl maleimide (NMM) ทั้งสองกรณีแสดงดังภาพที่ 12



ภาพที่ 10 แสดงตัวอย่าง chiral anthracene templates

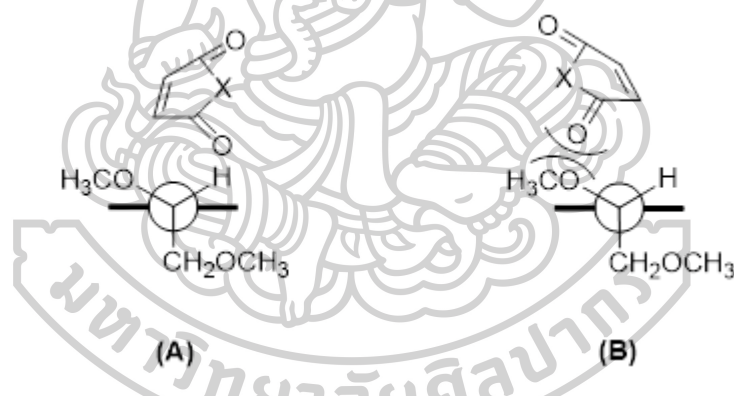


ภาพที่ 11 แสดงการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ด้วยไครัลแอนทราซีนกับ *N*-methyl maleimide (NMM) ของสารตั้งต้นที่ไม่ได้ใส่หมู่ป้องกันที่ตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซิล



ภาพที่ 12 แสดงการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ด้วยไครัลแอนทราซีนที่ stereogenic centers ห่างออกไปอีกหนึ่งอะตอม หรือไม่มีอะตอมของออกซิเจนที่ stereogenic centers

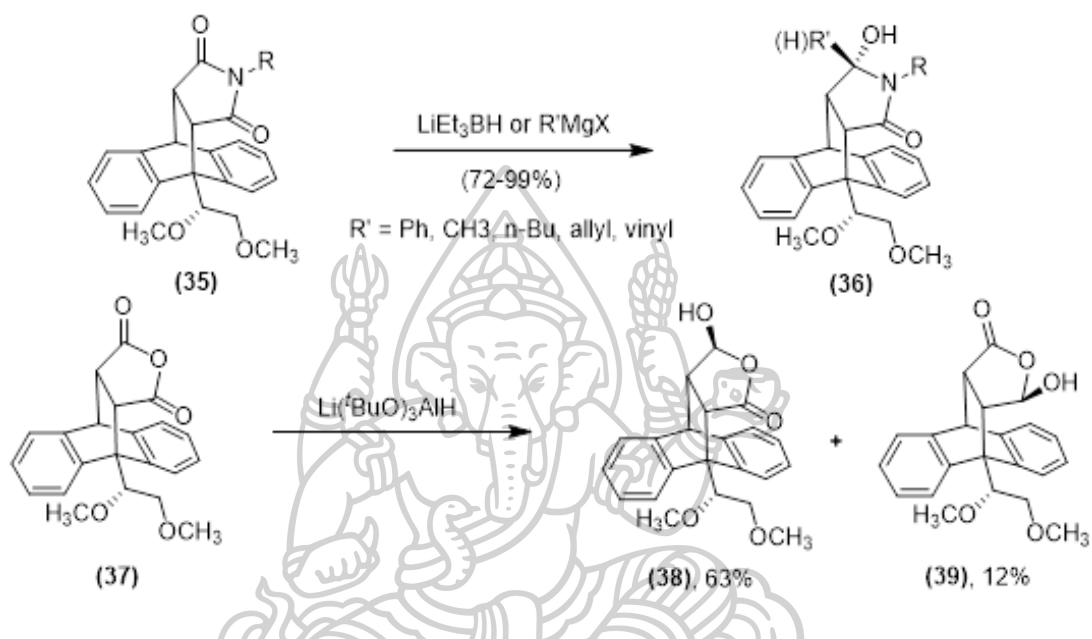
ในการอธิบาย diastereoselection ต้องใช้ kinetic control ของปฏิกิริยา cycloadditions ในการอธิบายแบบจำลองนี้ หมู่ methoxy methyl ของแอนทราซีน (29) แสดงดังในภาพที่ 10 จะเป็น antiperiplanar กับ dienophile ซึ่งแบบจำลอง (A) จะทำให้เกิด electrostatic repulsion ที่น้อยที่สุดระหว่าง methoxy oxygen ของแอนทราซีนกับคาร์บอนิลของ dienophile แสดงดังในภาพที่ 13



ภาพที่ 13 แสดง transition states ของการเกิดปฏิกิริยา cycloadditions ของไครัลแอนทราซีน (29)

สารผลิตภัณฑ์ (35) และ (37) จากปฏิกิริยา cycloadditions ระหว่างไครัลแอนทราซีนกับ maleic anhydride หรือ *N*-alkyl maleimides เมื่อนำมาทำปฏิกิริยา reduction และปฏิกิริยา Grignard reaction สารผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้ผลของ regioselectivity ที่ดีเยี่ยม โดยผลจากหมู่แทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 9 ของแอนทราซีนของสารผลิตภัณฑ์ (35) nucleophile จะเข้าทางด้านบนของคาร์บอนิล ส่วนทางด้านล่างจะถูกแอนทราซีนบดบังไว้ ส่วน regioselectivity เกิดจากแรงกระทำระหว่างออกซิเจนของคาร์บอนิลกับหมู่แทนที่ที่เป็นไครัลทำให้เกิดปฏิกิริยาการเติมของคาร์บอนิล

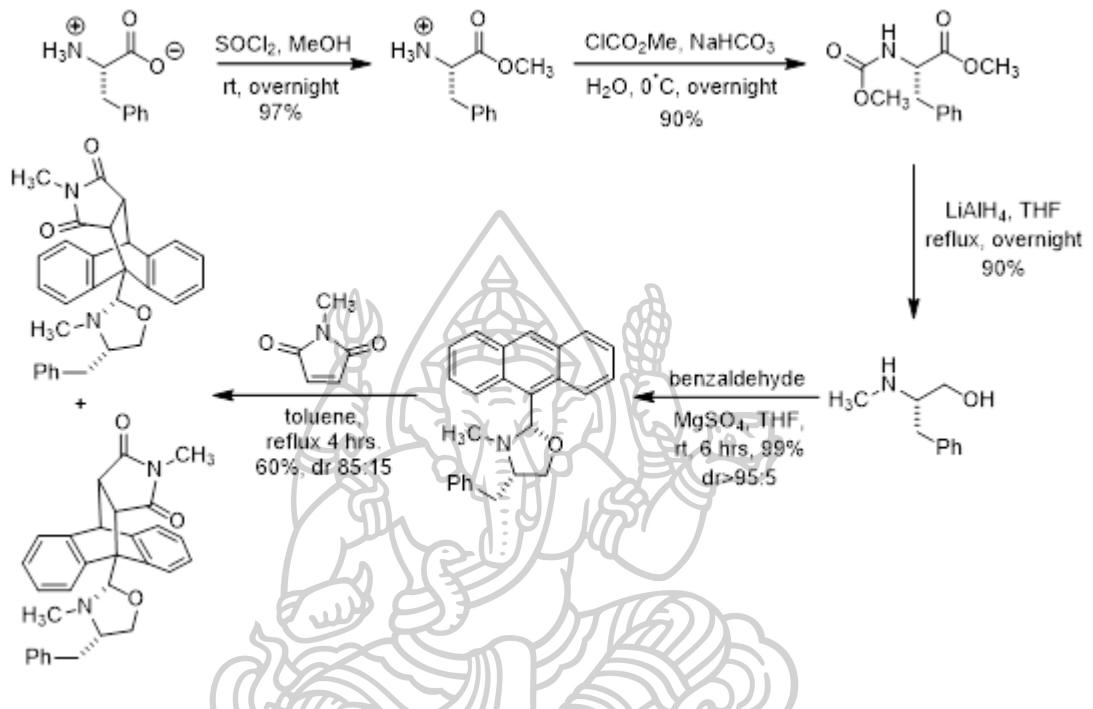
ที่ตำแหน่งที่เปลี่ยนจาก  $sp^2$  hybridization เป็น  $sp^3$  hybridization ทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ยาก แต่การทำปฏิกิริยา reduction ด้วย  $Li(tBuO)_3AlH$  ให้ regioisomer (38) ตามที่ต้องการ 63% และ regioisomer (39) ที่ไม่ต้องการ 12% แต่ยังคงเกิดปฏิกิริยาทางด้านบนของคาร์บอนิลเหมือนกับการทำปฏิกิริยาด้วย Grignard reaction แสดงดังในภาพที่ 14



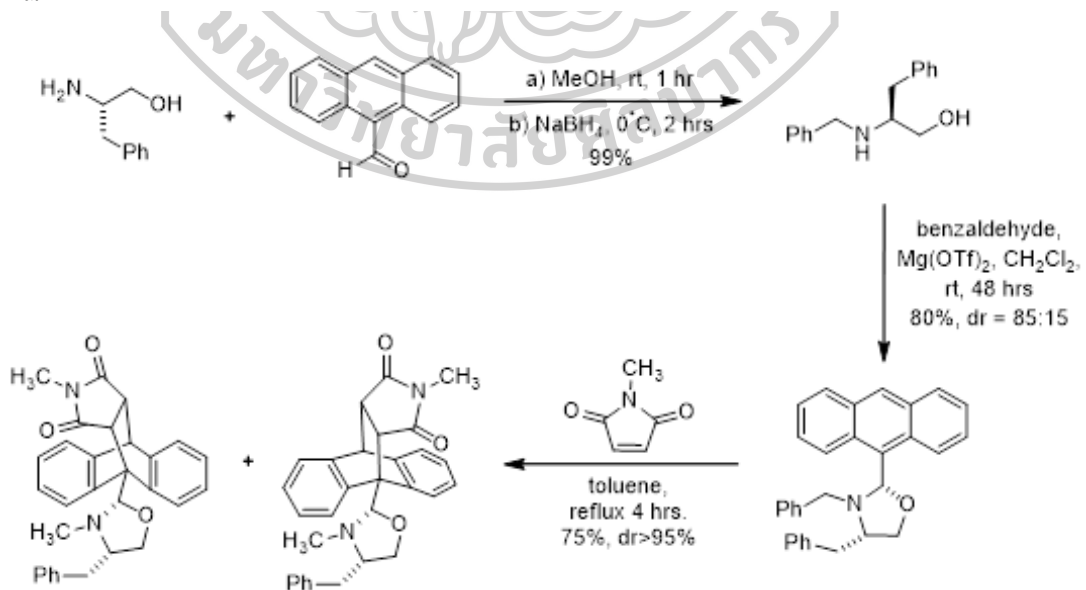
ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Reduction ของสารผลิตภัณฑ์ (35) และ (37) และปฏิกิริยา Grignard reaction ของสารผลิตภัณฑ์ (35)

ในปี 2006 Simon Jones และคณะ (Jones, Adams, & Bawa, 2006) ได้รายงานแนวทางการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 9-oxazolidinyl anthracene แบบ single diastereoisomer จากปฏิกิริยา condensation ของ 9-anthraldehyde กับ N-alkyl amino alcohol ตามด้วยปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloaddition กับ N-methyl maleimide พบว่าได้ร้อยละผลผลิตและ diastereoselectivity ที่สูง แนวทางการสังเคราะห์ (2S,4S)-2-(9-anthracenyl)-3-methyl-4-benzyl oxazolidine โดยเริ่มจาก benzaldehyde ทำปฏิกิริยากับ N-Methyl-(S)-phenylalaninol ซึ่งเตรียมจาก (S)-phenylalanine ผ่าน 3 ขั้นตอน เกิดผ่านปฏิกิริยา condensation เกิดเป็น oxazolidine จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloaddition กับ N-methyl maleimide ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ แสดงดังภาพที่ 15 และแนวทางการสังเคราะห์ (2S,4S)-2-(9-Anthracenyl)-3,4-dibenzyl oxazolidine โดยเริ่มจาก benzaldehyde ทำปฏิกิริยากับ

(S)-phenylalaninol ผ่านปฏิกิริยา condensation ตามด้วยปฏิกิริยา reduction ด้วย sodium borohydride เกิดเป็น oxazolidine จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloadditions กับ *N*-methyl maleimide ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ตามที่ต้องการแสดงดังภาพที่ 16

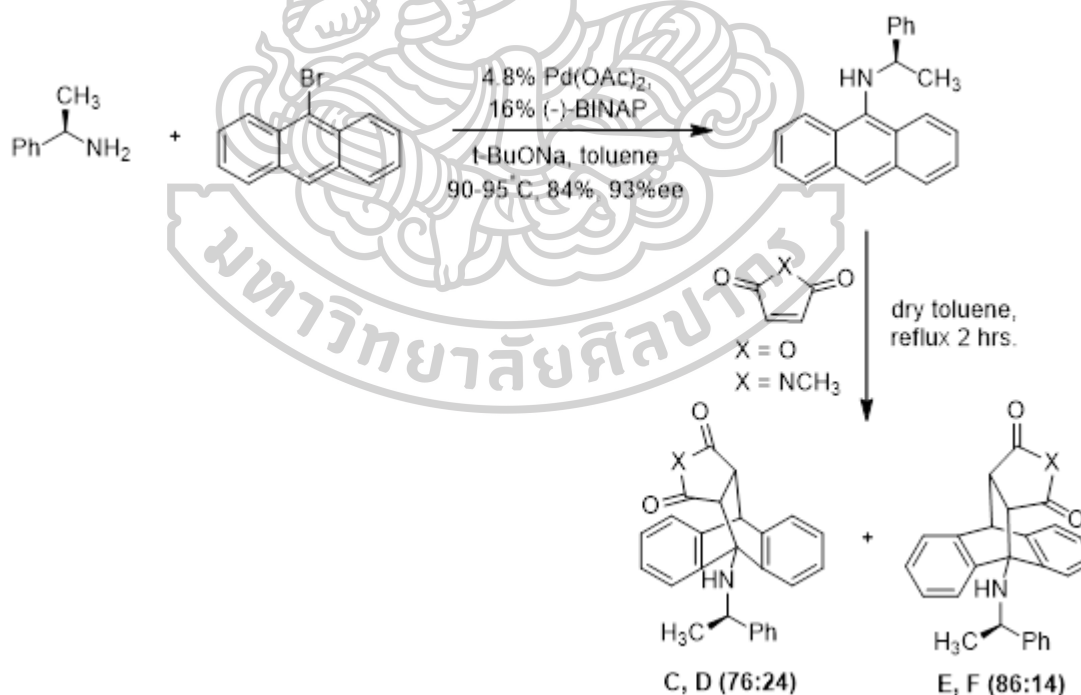


ภาพที่ 15 การสังเคราะห์ (2*S*,4*S*)-2-(9-Anthracenyl)-3-methyl-4-benzyl oxazolidine ผ่านปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ



ภาพที่ 16 การสังเคราะห์ (2*S*,4*S*)-2-(9-Anthracenyl)-3,4-dibenzyl oxazolidine ผ่านปฏิกิริยา Asymmetric Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ

ในปี 2007 Simon Jones และคณะ (Jones, Adams, Bawa, & McMillan, 2007) ได้รายงานการสังเคราะห์แบบ Asymmetric control ในปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions ของ chiral 9-aminoanthracenes โดยมีการรายงานก่อนหน้านี้เกี่ยวกับการสังเคราะห์ chiral 9-aminoanthracenes โดย Buchwald และคณะ ได้เสนอการสังเคราะห์โดยใช้ palladium catalyzed cross coupling โดยเริ่มต้นจาก (*R*)- $\alpha$ -methylbenzylamine กับ 9-bromoanthracene โดยใช้  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  และ (-)-BINAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็น 9-*N*- $\alpha$ -methylbenzylaminoanthracene หรือ chiral 9-aminoanthracenes ที่ต้องการสามารถยืนยันโครงสร้างด้วยเทคนิค single crystal X-ray diffraction จากนั้น Simon Jones และคณะ นำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions กับ *N*-methylmaleimide และ maleic anhydride ดังแสดงตารางที่ 1 ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ สามารถยืนยันโครงสร้างด้วยเทคนิค single crystal X-ray diffraction และมีการรายงานว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จะให้ diastereoselectively ที่สูง ซึ่งผลมาจาก chiral auxiliary กับพันธะไฮโดรเจน แสดงดังภาพที่ 17



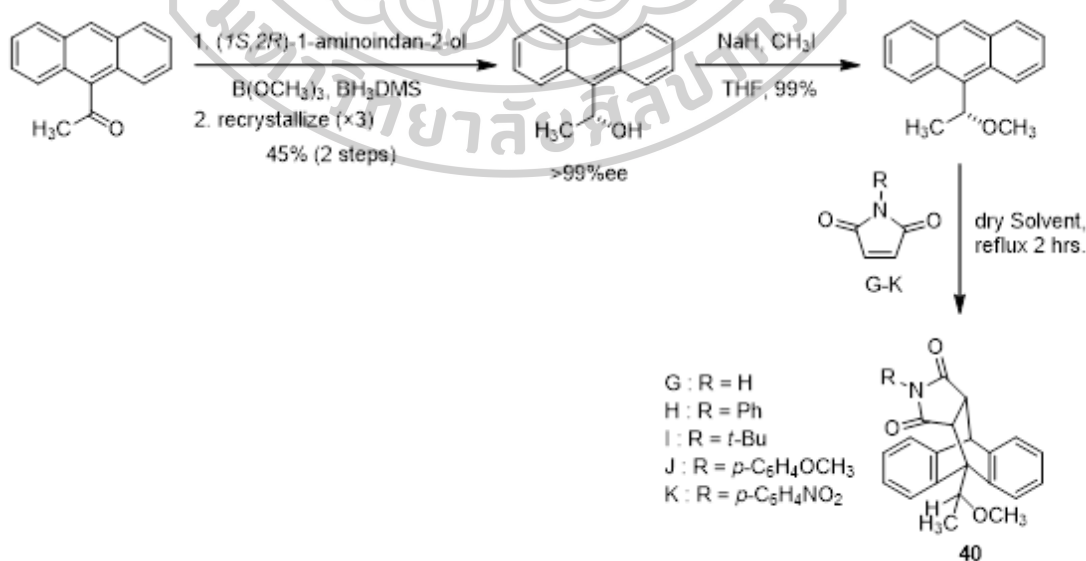
ภาพที่ 17 การสังเคราะห์แบบ asymmetric control ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions โดย Buchwald, Simon Jones และคณะ

	Conversion (%) <sup>a</sup>	สัดส่วน Diastereomeric <sup>a</sup>	Yield (major isomer) <sup>b</sup>
X = NCH <sub>3</sub>	100	C : E = 92 : 8	89%
X = O	100	D : F = 91 : 9	Not determined

a = คำนวณจากสัญญาณ integral ของ <sup>1</sup>H-NMR spectrum    b = คำนวณจากการแยกสารผลิตภัณฑ์

ตารางที่ 4 แสดงผลจากปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ

ในปี 2010 Simon Jones และคณะ (Jones, Adams, Elsunaki, Ojea-Jimenez, & Meijer, 2010) ได้เสนอการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions และ transformations ของ *N*-alkyl และ *N*-aryl maleimides กับ Chiral 9-anthrylethanol derivatives โดยเริ่มจาก 1-anthracen-9-yl ethanone ผ่านปฏิกิริยา asymmetric reduction กับ *cis*-(1*S*,2*R*)-1-aminoindan-2-ol เกิดเป็น (*R*)-9-(1-methoxyethyl)anthracene จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา methylation ด้วย CH<sub>3</sub>I โดยใช้ sodium hydride เป็นเบส เกิดเป็น (*R*)-carbinol หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions กับ maleimide derivatives (G-K) เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (40G-K) ตามที่ต้องการ ซึ่งมีการรายงานว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็น single diastereoisomer โดยวิธีการ recrystallization ด้วย CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Petroleum ether เมื่อแยกออกมาแล้วให้ร้อยละผลผลิตที่สูงในช่วง 81-95% สามารถยืนยันโครงสร้างด้วยเทคนิค single X-ray diffraction ดังแสดงในภาพที่ 18 และแสดงสถานะดังตารางที่ 2



ภาพที่ 18 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ของ *N*-alkyl และ *N*-aryl maleimides ด้วย chiral auxiliary โดย Simon Jones และคณะ

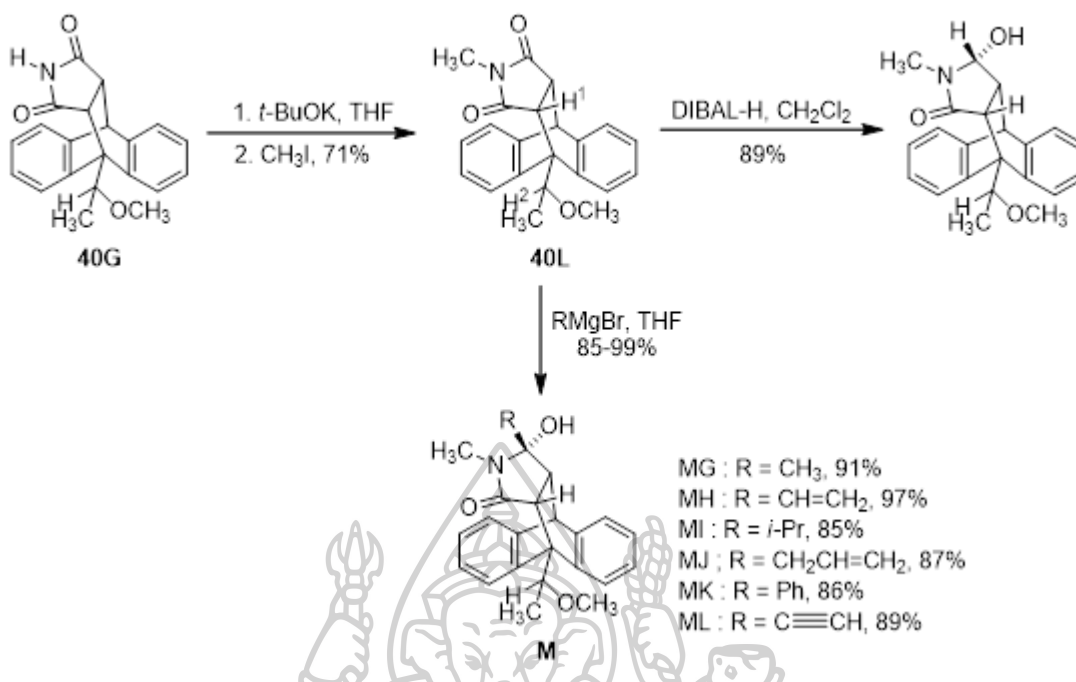


Entry	Imide	Solvent	Conversion (%) <sup>a</sup>	สัดส่วน Diastereomeric <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	G	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	>95	86
2	G	toluene	>95	>95	
3	H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	>95	87
4	H	toluene	>95	>95	
5	I	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	>95	
6	I	toluene	>95	>95	81
7	J	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	>95	95
8	J	toluene	>95	>95	
9	K	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	>95	92
10	K	toluene	>95	>95	

a = จำนวนจากสัญญาณ integral ของ <sup>1</sup>H-NMR spectrum    b = จำนวนจากการแยกสารผลิตภัณฑ์

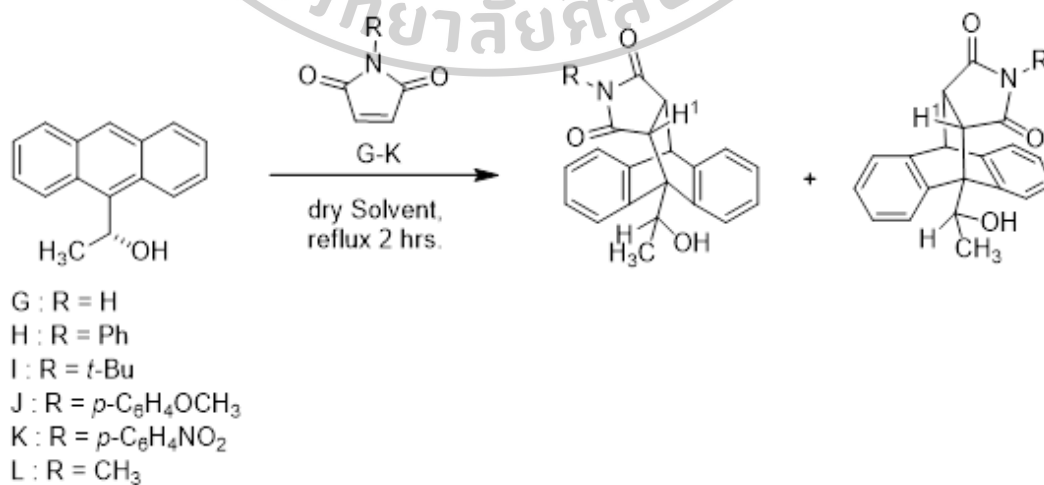
**ตารางที่ 5** แสดงผลจากปฏิกิริยา Thermal Diels-Alder additions ของ (*R*)-carbinol ด้วย maleimide (G-K) โดย Simon Jones และคณะ

ในปี 2010 Simon Jones และคณะ (Jones et al., 2010) ยังได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา asymmetric transformations ของ *N*-alkyl และ *N*-aryl maleimides กับ Chiral 9-anthryl ethanol derivatives โดยเริ่มจากสาร (40G) (จากแผนภาพที่ 19) นำมาทำปฏิกิริยา methylation ด้วย methyl iodide เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ imide (40L) หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา selective reduction ด้วย DIBAL-H เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ hydroxyl lactam โดยมีการรายงานว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้มีร้อยละผลผลิต regioselectivity และ diastereoselectivity ที่สูง และได้นำสาร (40G-L) มาทำปฏิกิริยา selective addition ด้วย Grignard reagent เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ hydroxyl lactam (MG-MK) ตามที่ต้องการ โดยมีการรายงานว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้มีร้อยละผลผลิต และ selectivity ที่สูง พบว่าร้อยละผลผลิตอยู่ในช่วง 85-99% แสดงดังภาพที่ 19



ภาพที่ 19 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา asymmetric transformations ของ *N*-alkyl และ *N*-aryl maleimides กับ Chiral 9-anthrylethanol derivatives โดย Simon Jones และคณะ

ในปี 2010 Simon Jones และคณะ (Jones et al., 2010) ได้รายงานการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา cycloadditions ของ *N*-alkyl และ *N*-aryl maleimides กับ chiral 9-aminoanthracenes โดยเริ่มจากนำสาร 9-(1-hydroxyethyl) anthracene กับ maleimides (**G-L**) ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ แสดงดังภาพที่ 20 และสภาวะดังตารางที่ 3

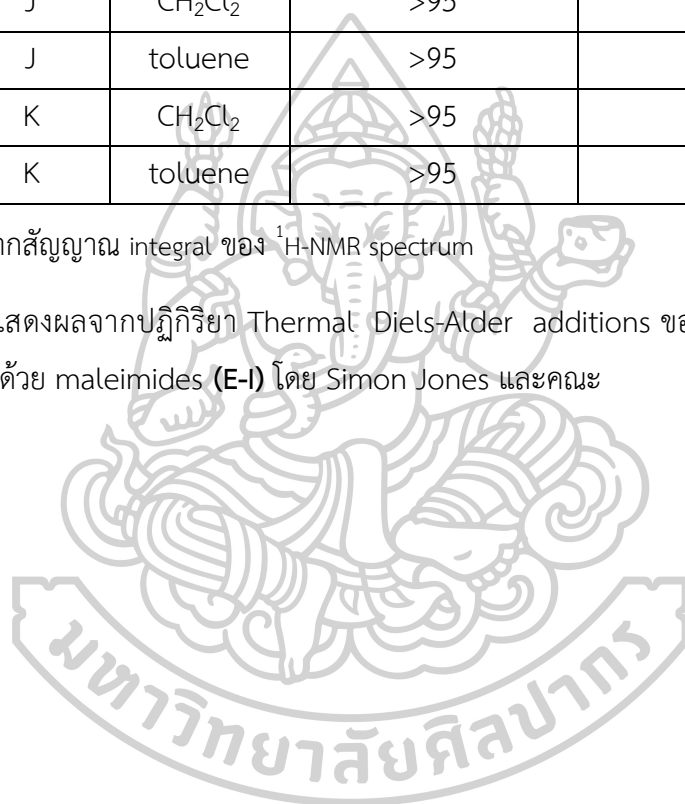


ภาพที่ 20 การสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา Diels-Alder cycloadditions โดย Simon Jones และคณะ

Entry	Imide	Solvent	Conversion (%) <sup>a</sup>	สัดส่วน Diastereomeric (%) <sup>a</sup>
1	G	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	55:45
2	G	toluene	>95	63:37
3	H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	52:48
4	H	toluene	>95	51:49
5	I	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	48:52
6	I	toluene	>95	47:53
7	J	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	55:45
8	J	toluene	>95	53:47
9	K	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	68:32
10	K	toluene	>95	64:36

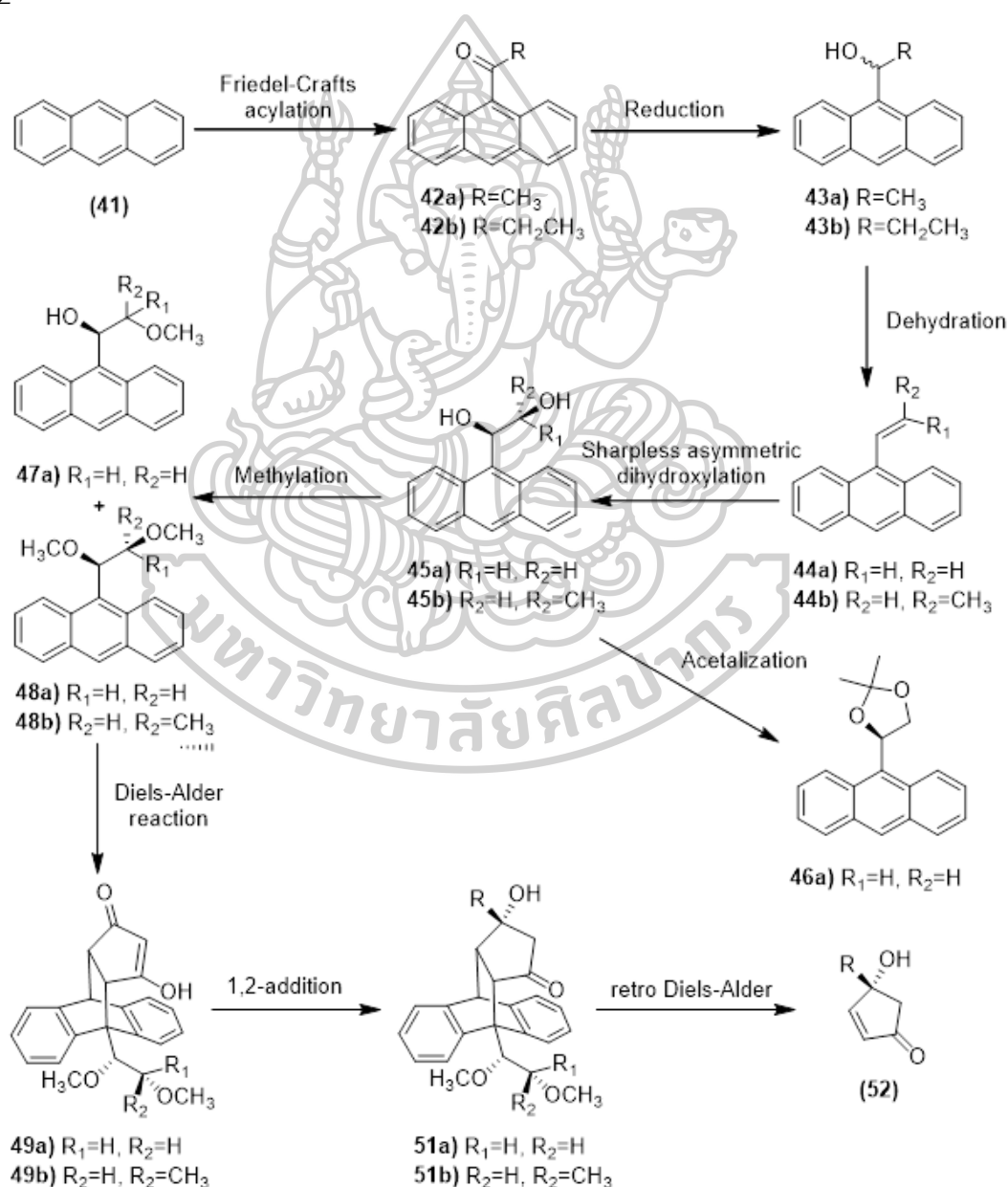
a = คำนวณจากสัญญาณ integral ของ <sup>1</sup>H-NMR spectrum

ตารางที่ 6 แสดงผลจากปฏิกิริยา Thermal Diels-Alder additions ของ 9-(1-hydroxyethyl) anthracene ด้วย maleimides (E-I) โดย Simon Jones และคณะ



งานวิจัยนี้จะเป็นการพยายามสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน โดยใช้ไครัลแอนทราซีนที่มีหมู่แทนที่ในตำแหน่งที่ 9 (9-substitued chiral anthracene) เริ่มการสังเคราะห์จากแอนทราซีน (41) โดยผ่านปฏิกิริยาทั้งหมด 6 ขั้นตอน ดังต่อไปนี้ เริ่มจากปฏิกิริยา Friedel Crafts acylation Reduction Dehydration Sharpless asymmetric dihydroxylation Methylation และปฏิกิริยา Diels-Alder แสดงผังแผนการสังเคราะห์ในภาพที่ 21 รวมถึงได้พิสูจน์สเตอริโอเคมีของ chiral anthracene auxiliary ที่สังเคราะห์ได้ แสดงผังแผนการสังเคราะห์ในภาพที่

22



ภาพที่ 21 ผังแผนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไซโคลเพนทีโนน



ภาพที่ 22 แผนการพิสูจน์สเตอริโอเคมี โดยใช้เทคนิค S-Mosher ester analysis



### บทที่ 3

#### วิธีการดำเนินงาน

#### 3.1 อุปกรณ์และเครื่องมือ

- 3.1.1 เครื่อง Mass spectrometer: ESI-FT-ICR (High resolution) Bruker BioAPEX 70e spectrometer
- 3.1.2 เครื่อง Nuclear Magnetic Resonance 300 MHz: Bruker 300
- 3.1.3 เครื่อง Rotary evaporator: Buchi Rotavapor R-114
- 3.1.4 เครื่อง Vacuum pump: Tokyo Rikakikai Co., Ltd. model A-3S
- 3.1.5 เครื่อง Stuart SMP2 melting point apparatus
- 3.1.6 เครื่องชั่งละเอียด (เทคนิค 4 ตำแหน่ง): Mettler Toledo model AB204
- 3.1.7 เครื่อง Hotplate and stirrer: Heidolph MR 3001
- 3.1.8 เครื่อง Ultrasonic Bath : Elmasonic S 30 H
- 3.1.9 อุปกรณ์สำหรับเตรียมแผ่น preparative TLC: Desaga Brinkmann
- 3.1.10 TLC Silica gel 60 F254 aluminium sheet, Merck
- 3.1.11 กระดาษกรอง: Advantec ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 110 mm และ 70 mm
- 3.1.12 เครื่องแก้วพื้นฐาน
- 3.1.13 คอลัมน์
- 3.1.14 ชุดกรองแบบลดความดัน
- 3.1.15 หลอดฉีดยา และเข็มฉีดยา
- 3.1.16 แท่งแม่เหล็ก
- 3.1.17 Sealed tube
- 3.1.18 Parafilm
- 3.1.19 Clamp และ Clamp Hold

### 3.2 สารเคมี

- 3.2.1 Argon gas (Masser Specialty Gas Co., Ltd.)
- 3.2.2 Anthracene (Acros)
- 3.2.3 Acetyl bromide (Fluka)
- 3.2.4 Acetyl chloride (Fluka)
- 3.2.5 Aluminium chloride (Riedel-de-Haen)
- 3.2.6 AD-mix  $\beta$  (Sigma-Aldrich)
- 3.2.7 Ammonium chloride (Riedel-de-Haen)
- 3.2.8 Benzophenone (Acros)
- 3.2.9 Benzene (Merck)
- 3.2.10 4-Cyclopentene-1,3-dione (Sigma-Aldrich)
- 3.2.11 Chloroform
- 3.2.12 Chloroform-*d* contains 1% v/v of TMS (Sigma-Aldrich)
- 3.2.13 Dichloromethane (distillation)
- 3.2.14 *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide
- 3.2.15 4-Dimethylaminopyridine (Merck)
- 3.2.16 Diethyl ether (A.R.) (Lobachemie)
- 3.2.17 2,2-Dimethoxy propane (Fluka)
- 3.2.18 Ethylacetate (distillation)
- 3.2.19 Ethanol (distillation)
- 3.2.20 D-glucose
- 3.2.21 Hexane (distillation)
- 3.2.22 Lithium aluminium hydride
- 3.2.23 Methyl iodide
- 3.2.24 Methansulfonamide (Sigma-Aldrich)
- 3.2.25 Methanol (distillation)
- 3.2.26 *S*-Mosher (Acros)
- 3.2.27 Potassium hydrogen sulfite (BDH)
- 3.2.28 Paraffin oil
- 3.2.29 Sodium sulfite (Riedel-de-Haen)

- 3.2.30 Sodium bicarbonate (Sigma-Aldrich)
- 3.2.31 Sodium chloride
- 3.2.32 Sodium hydride
- 3.2.33 Sodium sulfate anhydrous (Sigma-Aldrich)
- 3.2.34 Silica gel 60 (0.063-0.200 mm) สำหรับ column chromatography (Merck)
- 3.2.35 Silica gel 60 F<sub>254</sub> containing gypsum สำหรับ preparative thin layer chromatography (Merck)
- 3.2.36 Tertiary butyl alcohol (Fluka)
- 3.2.37 Tetrahydrofuran (A.R.) (Lab-scan)
- 3.2.38 Trifluoroacetic acid (Ridel-de-Haen)



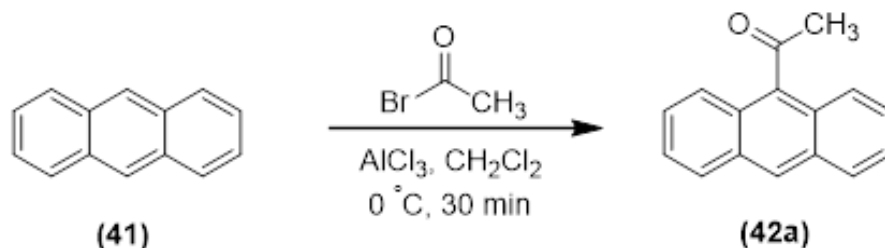


### 3.3 วิธีการทดลอง

#### 3.3.1 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไฮโคลเพนทีโนนโดยใช้ไครัลแอนทราซีน

ผู้วิจัยได้เริ่มทำการสังเคราะห์จากแอนทราซีน (**41**) เกิดปฏิกิริยา Friedel crafts acylation กับ acetyl bromide หรือ acetyl chloride โดยมี aluminium chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็น 9-acetyl anthracene (**42a**) และ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (**42b**) ตามลำดับ จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา reduction ด้วย lithium aluminium hydride เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-**43a**) และ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-**43b**) ตามลำดับ จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา dehydration โดยมี potassium hydrogen sulfite เป็นเบส เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-vinyl anthracene (**44a**) และ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (**44b**) ตามลำดับ แล้วนำมาทำปฏิกิริยา Sharpless asymmetric dihydroxylation ด้วย AD-mix  $\beta$  เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (**45a**) และ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (**45b**) ตามลำดับ จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา methylation โดยใช้ sodium hydride เป็นเบส เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-Anthracenemethanol (**47a**) (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (**48a**) และ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (**48b**) หรือ chiral anthracene auxiliary ตามลำดับ หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder ด้วย 4-cyclopentene-1,3-dione ซึ่งทำหน้าที่เป็น dienophile เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (**49a**) และ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (**49b**) ตามลำดับ และผู้วิจัยได้ทำการศึกษาโดยนำสารผลิตภัณฑ์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (**45a**) มาทำปฏิกิริยา acetalization ด้วย 2,2-dimethoxy propane เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (4*S*)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (**46a**) และได้ทำการพิสูจน์สเตอริโอเคมีของ chiral anthracene auxiliary ที่สังเคราะห์ได้วิเคราะห์ด้วยเทคนิค Mosher ester analysis โดยใช้ (*S*)-(-)-alpha-Methoxy-alpha-(trifluoromethyl)phenylacetic acid (*S*-Mosher)

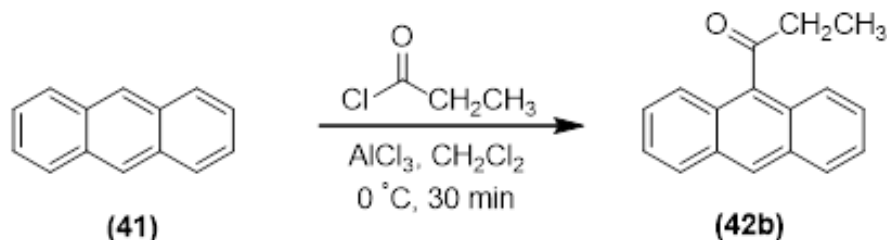
## การสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (42a)



## ภาพที่ 23 การสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (42a)

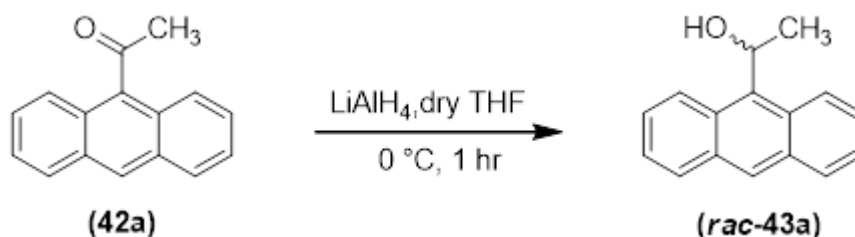
นำแอนทราซีน (41) 1.1 กรัม (6.09 mmol, 1.0 equiv) ใส่ลงในขวดก้นกลม แล้วเติม  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน กวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน ค่อยๆ เติมสารละลาย acetyl bromide 2.7 mL (0.0367 mol, 6.0 equiv) จากนั้นเติม aluminium chloride 1.6 กรัม (12.0 mmol, 2.0 equiv) กวนเป็นเวลา 30 นาที จะได้สารละลายสีแดง ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) เมื่อเสร็จสิ้นปฏิกิริยาเติมน้ำแล้วนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20×3) มิลลิลิตร นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำได้สารผลิตภัณฑ์ 9-acetyl anthracene (42a) 1.23 กรัม (99% yield);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (1H, s, ArH), 7.98 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.83 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.51-7.42 (4H, m, ArH), 2.78 (3H, s,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 33.9, 124.3, 125.5, 126.6, 126.9, 128.2, 128.8, 131.1, 136.7, 208.2; จุดหลอมเหลว 74.0-75.0 องศาเซลเซียส (lit. 75.0-76.0 องศาเซลเซียส) (Merritt & Bruaun, 1950)

การสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b)

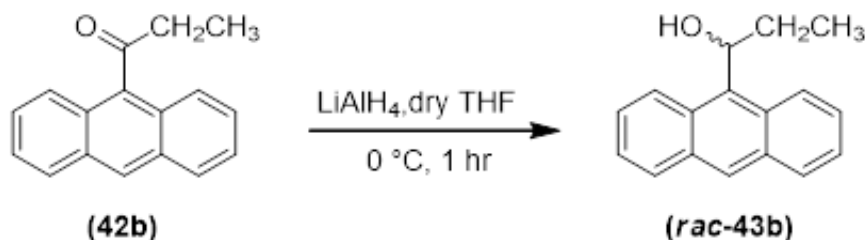


ภาพที่ 24 การสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b)

นำแอนทราซีน (41) 1.0 กรัม (5.61 mmol, 1.0 equiv) ใส่ลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร แล้วเติม  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน กวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน ค่อยๆ เติมสารละลาย acetyl chloride 2.0 มิลลิลิตร (5.61 mmol, 1.0 equiv) จากนั้นเติม aluminium chloride 1.5 กรัม (11.3 mmol, 2.0 equiv) กวนเป็นเวลา 30 นาที จะได้สารละลายสีแดงส้ม ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) เมื่อเสร็จสิ้นปฏิกิริยาเติมน้ำแล้วนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20x3 mL) นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b) 1.10 กรัม (84% yield);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.46 (1H, s, ArH), 8.02 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.78-7.74 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.52-7.44 (4H, m, ArH), 3.10 (2H, dd,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.36 (3H, t,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.2, 37.7, 124.4, 125.5, 126.7, 126.9, 128.0, 128.2, 128.8, 131.7, 209.3; จุดหลอมเหลว 56.0-57.0 องศาเซลเซียส (lit. 57.0-58.0 องศาเซลเซียส) (Foldeak, Hegyes, & Molnar, 1985)

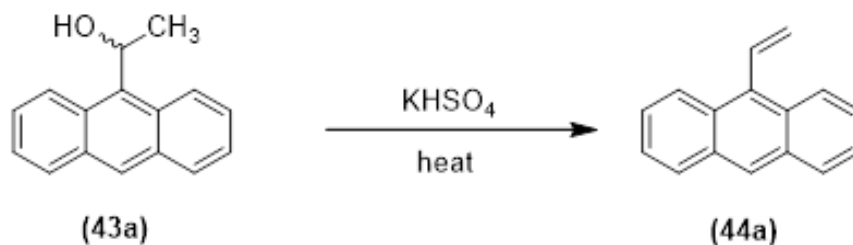
การสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a)ภาพที่ 25 การสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a)

นำสาร 9-acetyl anthracene (**42a**) 1.0 กรัม (4.54 mmol, 1.0 equiv) ใส่ลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร แล้วเติม dry tetrahydrofuran (THF) 10 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน กวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นค่อยๆเติม lithium aluminium hydride (LAH) 0.43 กรัม (11.4 mmol, 2.5 equiv) กวนต่อเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  10 มิลลิลิตร แล้วนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20×3) มิลลิลิตร นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a) 0.88 กรัม (88% yield);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.66 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz, ArH), 8.38 (1H, s, ArH), 7.80 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz, ArH), 7.51-7.42 (4H, m, ArH), 6.47 (1H, q,  $J = 9.0$  Hz, CH), 1.92 (3H, d,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.4, 67.2, 124.7, 125.4, 127.8, 129.3, 131.7, 134.2, 135.7; จุดหลอมเหลว 126.0-127.0 องศาเซลเซียส (lit. 125.0-126.5 องศาเซลเซียส) (Hawkins, 1957)

การสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b)ภาพที่ 26 การสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b)

นำสาร 9-acetyl anthracene (**42b**) 1.0 กรัม (4.27 mmol, 1.0 equiv) ใส่ลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร แล้วเติม dry tetrahydrofuran (THF) 10 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน กวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นค่อยๆเติม lithium aluminium hydride (LAH) 0.44 กรัม (10.7 mmol, 2.5 equiv) กวนต่อเป็นระยะเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมสารละลายอิ่มตัว  $\text{NaHCO}_3$  10 มิลลิลิตร แล้วนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20x3 ) มิลลิลิตร นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (**rac-43b**) 0.86 กรัม (85% yield);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.66 (2H, s, ArH), 8.48 (1H, s, ArH), 8.00 (2H, m, ArH), 7.50-7.42 (4H, m, ArH), 6.23 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz, CH), 2.30-2.45 (1H, m, CH), 2.09-2.23 (1H, m, CH), 1.05 (3H, t,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.0, 28.4, 70.1, 122.4, 123.1, 125.6, 126.9, 127.0, 129.3, 132.6

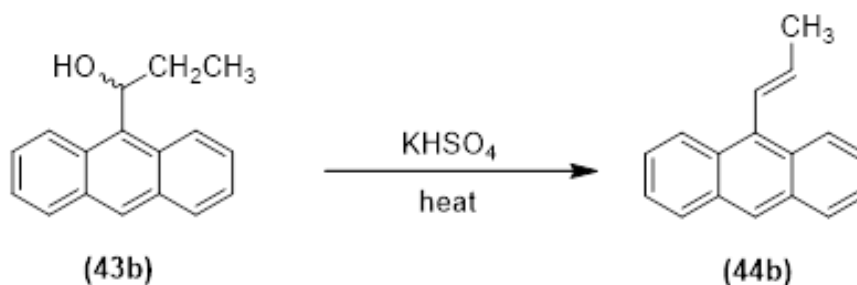
## การสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (44a)



## ภาพที่ 27 การสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (44a)

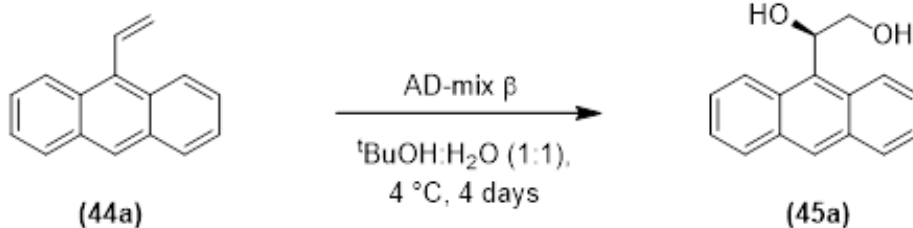
นำสาร 9-(anthryl)ethanol (**43a**) 0.5 กรัม (2.25 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วทำการเติม potassium hydrogen sulfate (KHSO<sub>4</sub>) ที่บดละเอียด 0.01 กรัม (90 μmol, 0.04 equiv) จากนั้นให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส โดยวิธี reflux เป็นเวลา 5 นาที ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย flash column chromatography โดยใช้ Hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 9-vinyl anthracene (**44a**) 0.40 กรัม (87% yield); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.38 (1H, s, ArH), 8.34-8.30 (2H, m, ArH), 8.01-7.98 (2H, m, ArH), 7.48-7.42 (5H, m, ArH), 6.01 (1H, dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, CH), 5.63 (1H, dd, *J* = 3.0, 18.0 Hz, CH); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 29.7, 122.9, 125.1, 125.4, 125.4, 126.0, 126.2, 126.3, 128.2, 128.6, 128.8, 129.2, 131.4; จุดหลอมเหลว 63.0-65.0 องศาเซลเซียส (lit. 64.0-65.0 องศาเซลเซียส) (Hawkins, 1957)

การสังเคราะห์ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (44b)



ภาพที่ 28 การสังเคราะห์ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (44b)

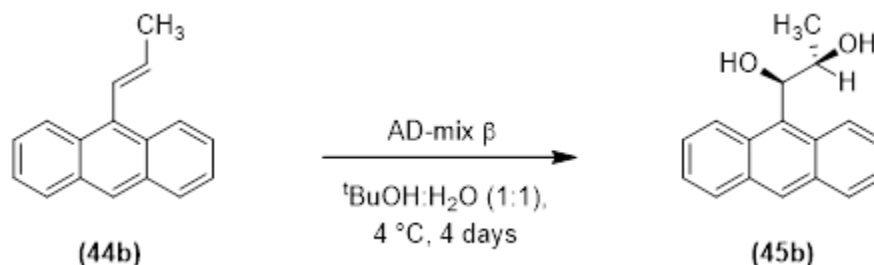
นำสาร 9-(anthryl)ethanol (43b) 0.5 กรัม (2.12 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลม ขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วทำการเติม potassium hydrogen sulfate (KHSO<sub>4</sub>) ที่บดละเอียด 0.01 กรัม (84.7 μmol, 0.04 equiv) จากนั้นให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส โดยวิธี reflux เป็นเวลา 5 นาที ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย flash column chromatography โดยใช้ Hexane เป็น เฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (44b) 0.089 กรัม (19% yield); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.38 (1H, s, ArH), 8.31-8.28 (2H, m, ArH), 7.98-7.93 (2H, m, ArH), 7.45-7.41 (4H, m, ArH), 7.14-7.07 (1H, dd, *J* = 18.0, 21.0 Hz, CH), 6.05-5.98 (1H, m, CH), 2.14-2.11 (3H, dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 19.1, 125.0, 125.1, 125.3, 125.8, 126.2, 126.3, 126.6, 128.2, 128.5, 134.0; จุดหลอมเหลว 75.0-76.0 องศาเซลเซียส (lit. 76.0-78.0 องศาเซลเซียส) (Griendt & Cerfontain, 1980)

การสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a)ภาพที่ 29 (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a)

นำสาร 9-vinyl anthracene (**44a**) 0.1 กรัม (0.490 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วเติม AD-mix  $\beta$  0.69 กรัม (อัตราส่วน 1.414 g : 1.0 mmol) และเติม methane sulfonamide ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) 0.1 กรัม (1.05 mmol, 1.0 equiv) จากนั้นทำการเติมสารละลาย  $\text{H}_2\text{O}$  :  $^t\text{BuOH}$  ในอัตราส่วน 1:1 ประมาณ 7 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน เป็นระยะเวลา 4 วัน ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมสารละลาย sodium sulfite ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ) ประมาณครึ่งช้อนชา แล้วทำการกวนสารละลายต่อเป็นระยะเวลา 30 นาที จากนั้นนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 $\times$ 3) มิลลิลิตร นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (**45a**) 0.09 กรัม (77% yield,  $R_f = 0.34$ );  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.61 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 8.38 (1H, s, ArH), 7.97 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.48-7.40 (4H, m, ArH), 6.32 (1H, dd,  $J = 4.0, 10.0$  Hz, CH), 4.42 (1H, dd,  $J = 10.0, 12.0$  Hz, CH), 3.86 (1H, dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, CH);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 60.4, 66.2, 124.7, 124.9, 125.9, 128.7, 129.3, 129.9, 130.4, 131.9; จุดหลอมเหลว 130.0-132.0 องศาเซลเซียส (lit. 133.5 องศาเซลเซียส) (Corey & Mark, 1996);  $[\alpha] = -6.6$  (c 0.75, EtOH) (lit.  $[\alpha] = -6.4$  (c 0.22, EtOH)) (Corey & Mark, 1996); HR-ESI MS จากการคำนวณ  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  261.0891  $m/z$  จากการทดสอบ 261.0886  $m/z$



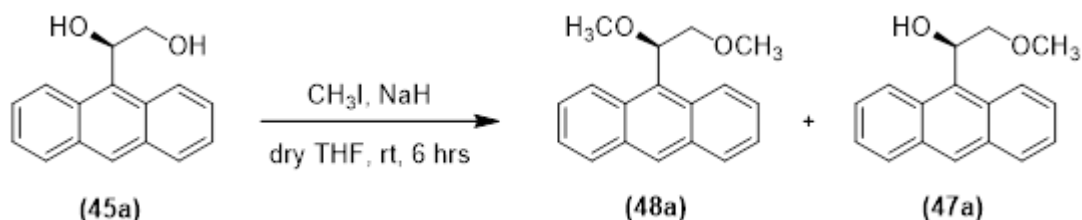
การสังเคราะห์ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b)



ภาพที่ 30 การสังเคราะห์ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b)

นำสาร (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (**44b**) 0.1 กรัม (0.458 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วเติม AD-mix  $\beta$  0.66 กรัม (อัตราส่วน 1.414 g : 1 mmol) และเติม methanesulfonamide ( $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ ) 0.1 กรัม (1.05 mmol, 1.0 equiv) จากนั้นทำการเติมสารละลาย  $\text{H}_2\text{O} : ^t\text{BuOH}$  ในอัตราส่วน 1:1 ประมาณ 7 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน เป็นระยะเวลา 4 วัน ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมสารละลาย sodium sulfite ( $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ) ประมาณครึ่งช้อนชา แล้วทำการกวนสารละลายต่อเป็นระยะเวลา 30 นาที จากนั้นนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 $\times$ 3) มิลลิลิตร นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโตกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (**45b**) 0.09 กรัม (45%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.41 (1H, s, ArH), 8.01-7.97 (2H, m, ArH), 7.48-7.44 (4H, m, ArH), 5.95 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, CH), 4.83-4.73 (1H, m, CH), 0.84 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.7, 71.1, 75.6, 124.9, 125.8, 128.6, 129.3, 130.2, 131.4, 131.7; จุดหลอมเหลว 130.0 องศาเซลเซียส;  $[\alpha] = -129.3$  ( $c$  0.75,  $\text{CHCl}_3$ ); HR-ESI MS จากการคำนวณ  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  275.1048  $m/z$  จากการทดสอบ 275.1043  $m/z$

การสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) และ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a)



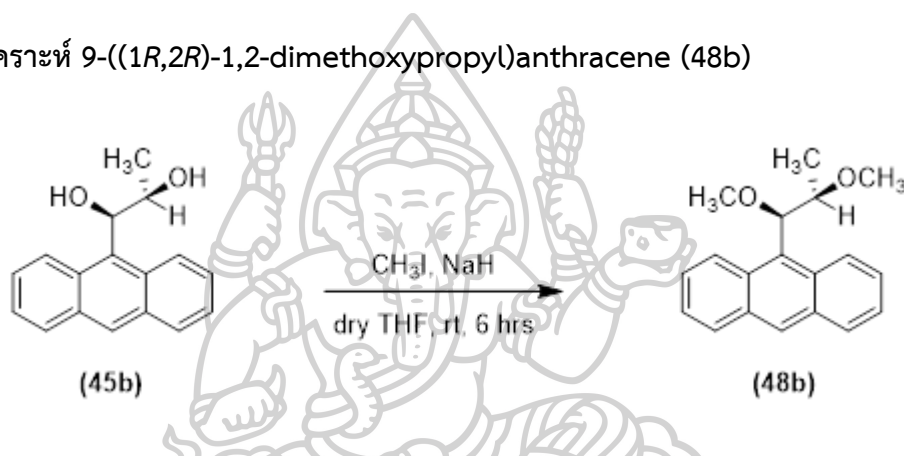
ภาพที่ 31 การสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) และ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a)

นำสาร (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) 0.1 กรัม (0.42 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วเติม dry tetrahydrofuran (THF) 5 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นทำการเติม sodium hydride (NaH) 0.06 กรัม (0.23 mmol, 2.0 equiv) กวนต่อเป็นระยะเวลา 10 นาที แล้วค่อยๆเติม methyl iodide (CH<sub>3</sub>I) 0.11 มิลลิลิตร (1.71 mmol, 4.0 equiv) กวนสารละลายเป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) เมื่อเสร็จสิ้นปฏิกิริยาเติมสารละลายอิ่มตัว saturated ammonium chloride (sat.NH<sub>4</sub>Cl) แล้วนำมาสกัดด้วย diethyl ether (20×3 mL) นำ organic phase (diethyl ether) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative layer chromatography (PLC) โดยใช้ Hexane:EtOAc (10:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 9-anthracenemethanol (47a, *R<sub>f</sub>* = 0.15) 0.040 กรัม (36% yield) และ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a, *R<sub>f</sub>* = 0.45) 0.055 กรัม (52% yield)

**47a;** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.70 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 8.43 (1H, s, ArH), 8.00 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.53-7.43 (4H, m, ArH), 6.49 (1H, dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, CH), 4.28 (1H, dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.68 (1H, dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.53 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 48.9, 57.2, 68.6, 122.8, 123.8, 126.7, 127.3, 127.7, 129.7, 132.2; [α] = -18.90 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>) (lit. [α] = -18.76 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>) (Hall, Rauniyar, & Zhai, 2008)

**48a;**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.44 (1H, s, ArH), 8.02 (2H, d,  $J = 12.0$  Hz, ArH), 7.52-7.45 (4H, m, ArH), 6.05 (1H, dd,  $J = 3.0, 9.0$  Hz, CH), 4.34 (1H, dd,  $J = 9.0, 12.0$  Hz, CH), 3.65 (1H, dd,  $J = 3.0, 9.0$  Hz, CH), 3.47 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.29 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 56.9, 59.3, 75.9, 80.0, 124.9, 125.9, 127.3, 128.6, 128.9, 129.3, 130.5, 131.5;  $[\alpha] = -134.6$  (c 0.75,  $\text{CHCl}_3$ ); จุดหลอมเหลว 78.0-80.0 องศาเซลเซียส; HR-ESI MS จากการคำนวณ  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  289.1204  $m/z$  จากการทดสอบ 289.1199  $m/z$

### การสังเคราะห์ 9-((1R,2R)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (48b)

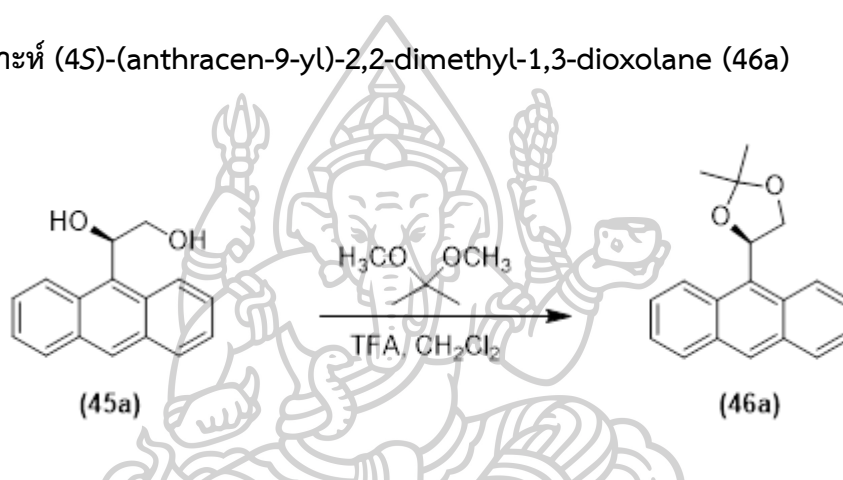


### ภาพที่ 32 การสังเคราะห์ 9-((1R,2R)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (48b)

นำสาร (1R,2R)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (**45b**) 0.1 กรัม (0.396 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วเติม dry tetrahydrofuran (THF) 5 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จากนั้นทำการเติม sodium hydride (NaH) 0.02 กรัม (0.793 mmol, 2.0 equiv) กวนต่อเป็นระยะเวลา 10 นาที แล้วค่อยๆเติม methyl iodide ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) 0.18 มิลลิลิตร (2.00 mmol, 5.0 equiv) กวนสารละลายเป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) เมื่อเสร็จสิ้นปฏิกิริยาเติมสารละลายอิ่มตัว saturated ammonium chloride (sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) แล้วนำมาสกัดด้วย diethyl ether (20×3) มิลลิลิตร นำ organic phase (diethyl ether) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative layer chromatography (PLC) โดยใช้ Hexane:EtOAc (10:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ 9-((1R,2R)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (**48b**) 0.062 กรัม (56%)

yield);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.02 (1H, m, ArH), 8.44 (2H, s, ArH), 8.02 (2H, d,  $J$  = 6.0 Hz, ArH), 7.55-7.44 (4H, m, ArH), 5.75 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz, CH), 4.43-4.36 (1H, m, CH), 3.61 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.24 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 0.68 (3H, d,  $J$  = 6.0 Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.3, 56.9, 57.6, 80.2, 84.3, 123.5, 124.7, 125.1, 125.4, 126.3, 126.6, 127.3, 128.6, 129.0, 129.5, 130.0, 131.8, 134.1; จุดหลอมเหลว 110.0-112.0 องศาเซลเซียส; HR-ESI MS จากการคำนวณ  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  303.1361  $m/z$  จากการทดสอบ 303.1361  $m/z$

### การสังเคราะห์ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a)

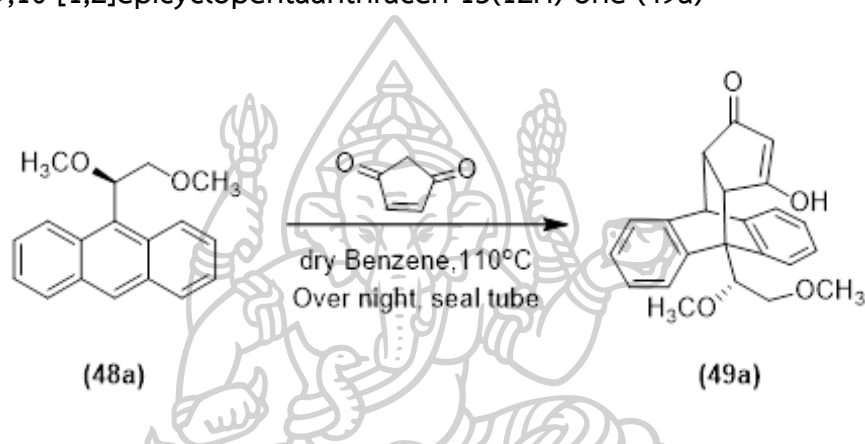


### ภาพที่ 33 การสังเคราะห์ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a)

นำ (R)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) 0.1 กรัม (0.42 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วเติมสารละลาย 2,2-dimethoxy propane 11.7 มิลลิลิตร (95.5 mmol) และเติม trifluoroacetic acid (TFA) 0.4 มิลลิลิตร ที่อุณหภูมิ 0 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกันเป็นระยะเวลา 3 ชั่วโมง จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาโดยการเติมสารละลาย sodium hydrogen carbonate ( $\text{NaHCO}_3$ ) ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) จากนั้นนำมาสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20x3) มิลลิลิตร นำ organic phase ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) กำจัดน้ำที่ปนอยู่ด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  กรอง และระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative-layer chromatography (PLC) โดยใช้ Hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a) 0.069 กรัม (59% yield) แต่พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้ไม่เสถียร จึงไม่ได้นำไปศึกษาต่อ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.68 (2H, d,  $J$  = 6.0 Hz, ArH), 8.42 (1H,

s, ArH), 7.99 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz, ArH), 7.52-7.42 (4H, m, ArH), 6.43 (1H, dd,  $J = 3.0, 12.0$  Hz, CH), 4.29 (1H, dd,  $J = 3.0, 12.0$  Hz, CH), 3.72 (1H, dd,  $J = 3.0, 12.0$  Hz, CH), 1.44 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.39 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24.0, 64.2, 70.4, 100.0, 124.3, 125.2, 125.3, 128.7, 129.3, 129.45, 130.5, 131.7

การสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a)

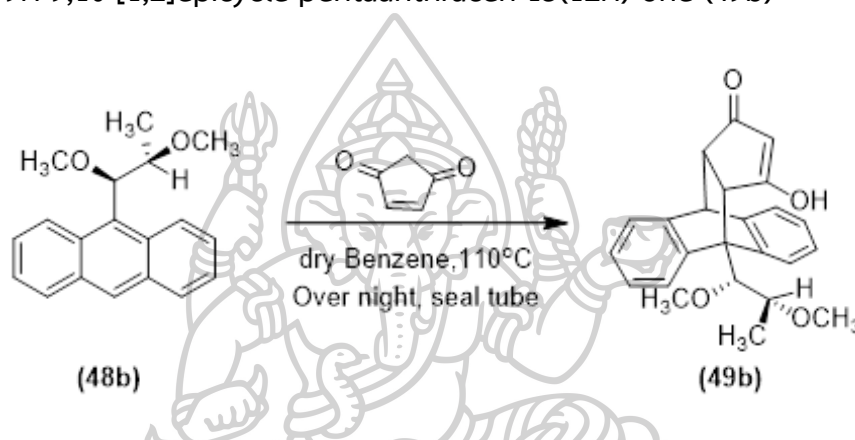


ภาพที่ 34 การสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a)

นำ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) 0.03 กรัม (0.114 mmol, 1.0 equiv) และ 4-cyclopentene-1,3-dione 0.012 กรัม (0.125 mmol, 1.2 equiv) ใส่ลงใน seal tube แล้วเติม dry Benzene 1 มิลลิลิตร ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 110 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกันเป็นระยะเวลา overnight ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) เมื่อเสร็จสิ้นปฏิกิริยาทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography (PLC) โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12 H)-one (49a) 2.5 มิลลิกรัม (10% yield); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.92 (1H, s, OH), 7.45-7.12 (8H, m, ArH), 5.72 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH), 4.88 (1H, s, CH), 4.62 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH), 3.56 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz,

CH), 3.44 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (1H, dd, *J* = 9.0 Hz, CH), 2.98 (2H, m, CH); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 50.6, 53.5, 55.4, 58.8, 60.6, 75.0, 76.6, 100.0, 127.4, 127.6, 128.9, 129.3, 129.7, 129.8, 130.5, 142.6, 143.4, 144.3, 147.4, 203.0, 211.9; HR-ESI MS จากการคำนวณ C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 385.1416 *m/z* จากการทดสอบ 385.1416 *m/z*

การสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclo pentaanthracen-13(12*H*)-one (49b)



ภาพที่ 35 การสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclo pentaanthracen-13(12*H*)-one (49b)

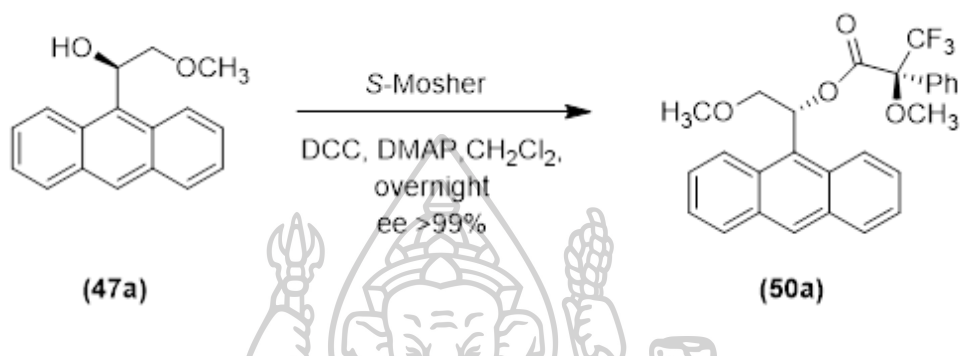
นำ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (48b) 0.02 กรัม (0.0714 mmol, 1.0 equiv) และ 4-cyclopentene-1,3-dione 0.0082 กรัม (0.085 mmol, 1.2 equiv) ใส่ลงใน seal tube แล้วเติม dry Benzene 1 มิลลิลิตร ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 110 องศาเซลเซียส ภายใต้สภาวะบรรยากาศอาร์กอน ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกันเป็นระยะเวลา overnight ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) เมื่อเสร็จสิ้นปฏิกิริยาทิ้งไว้ให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง และนำไปประเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ทำให้บริสุทธิ์ด้วย preparative layer chromatography (PLC) โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclo pentaanthracen-13(12*H*)-one (49b) 2 มิลลิกรัม (11% yield); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.46 (1H, s, OH), 7.35 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, ArH), 7.25 (1H, s, ArH), 7.14-7.03 (4H, m, ArH), 6.85 (2H, d, *J* = 6.0 Hz, ArH), 5.12 (1H, s, CH), 4.70 (1H, s, CH), 4.59

(1H, d,  $J = 3.0$  Hz, CH), 4.13 (1H, q,  $J = 6.0$  Hz, CH), 3.93 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.47 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.18 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH), 3.06 (1H, dd,  $J = 6.0, 6.0$  Hz, CH), 1.85 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.4, 46.0, 46.3, 50.6, 53.4, 55.8, 60.3, 75.2, 83.5, 111.4, 122.6, 124.2, 124.6, 125.3, 125.6, 126.1, 126.3, 126.5, 141.7, 142.3, 147.3, 144.2, 203.8, 211.9; HR-ESI MS จากการคำนวณ C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 399.1572  $m/z$  จากการทดสอบ 399.1572  $m/z$



3.3.2 การศึกษาสเตอริโอเคมีของไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้ โดยเริ่มจาก 9-anthracenemethanol (47a)

การสังเคราะห์ (S)-(R)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a)



ภาพที่ 36 การสังเคราะห์ (S)-(R)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a)

นำ (S)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a) 0.006 กรัม (0.0237 mmol, 1.0 equiv) ลงในขวดกั่นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วเติม CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1.5 มิลลิลิตร หลังจากนั้นเติม S-Mosher 0.011 กรัม (0.047 mmol, 2.0 equiv) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 0.00978 กรัม (0.0474 mmol, 2.0 equiv) และ 4-Dimethylaminopyridine (DMAP) 0.35 มิลลิกรัม (0.00286 mmol, 0.12 equiv) ที่อุณหภูมิห้อง ทำการกวนจนสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน เป็นระยะเวลา overnight ติดตามปฏิกิริยาโดย thin layer chromatography (TLC) จากนั้นทำการหยุดปฏิกิริยาโดยระเหยตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ และทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative layer chromatography (PLC) โดยใช้ Hexane:EtOAc (10:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ได้สารผลิตภัณฑ์ (S)-(R)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a) 0.0032 กรัม (29% yield); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.48 (1H, s, ArH), 8.04 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, ArH), 7.61-7.38 (9H, m, ArH), 6.10 (1H, dd, *J* = 6.0, 9.0 Hz, CH), 5.23 (1H, dd, *J* = 12.0, 12.0 Hz, CH), 4.62 (1H, dd, *J* = 3.0, 12.0 Hz, CH), 3.57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.22 (3H, s, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 45.3, 55.1, 63.7, 100.0, 122.8, 123.8, 124.1, 125.3, 126.7, 127.3, 127.5, 127.9, 128.1, 128.5, 129.1, 129.7, 131.9, 132.2, 165.7;



HR-ESI MS จากการคำนวณ  $C_{27}H_{23}F_3O_4$  (M+Na)<sup>+</sup> 491.1446  $m/z$  จากการทดสอบ 491.1446  
 $m/z$



## บทที่ 4

### ผลการทดลอง และวิจารณ์ผลการทดลอง

#### 4.1 ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไฮโคลเพนทีโนนโดยใช้ไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้

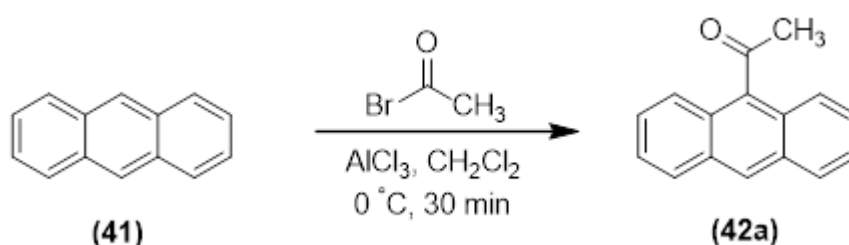
ในงานวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้ทำการพยายามสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไฮโคลเพนทีโนนด้วยไครัลแอนทราซีน โดยพบว่าผลการทดลองจากแผนการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยาทั้งหมด 6 ขั้นตอน สามารถเริ่มทำการสังเคราะห์จากแอนทราซีน (41) ทำปฏิกิริยา Fridel Crafts acylation กับ acetyl bromide หรือ propionyl chloride เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-acetyl anthracene (42a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 99 และ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 84 ตามลำดับ แล้วนำมาทำปฏิกิริยา reduction ด้วย lithium aluminium hydride เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 88 และ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 85 ตามลำดับ จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา dehydration ด้วย potassium hydrogen sulfate เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-vinyl anthracene (44a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 87 และ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (44b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 19 ตามลำดับ แล้วนำมาทำปฏิกิริยา Sharpless asymmetric dihydroxylation ด้วย AD-mix  $\beta$  เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 77 และ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 45 ตามลำดับ จากนั้นจึงนำมาทำปฏิกิริยา methylation เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ 9-anthracene methanol (47a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 36 (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 52 และ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (48b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 56 หรือ chiral anthracene auxiliary ตามลำดับ หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Diels-Alder ด้วย 4-cyclopentene-1,3-dione เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 10 และ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12

H)-one (49b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 11 ตามลำดับ และผู้วิจัยได้ทำการศึกษาปฏิกิริยา acetalization ระหว่างสาร (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) ทำปฏิกิริยากับ 2,2-dimethoxy propane เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (4*S*)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 59 แต่พบว่าสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นเกิดการสลายตัว จึงไม่ได้ทำการศึกษาต่อ และทำการพิสูจน์สเตอริโอเคมีของไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้ โดยวิเคราะห์ด้วยวิธี Mosher ester analysis โดยใช้ (*S*)-(-)-alpha-methoxy-alpha-(trifluoromethyl) phenyl acetic acid (*S*-Mosher) ทำปฏิกิริยากับ 9-anthracenemethanol (47a) เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 29

ซึ่งผู้วิจัยทำการยืนยันโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคต่างๆ ดังนี้ ตรวจสอบ  $^1\text{H}$  NMR และ  $^{13}\text{C}$  NMR ด้วยเครื่อง Bruker AVANCE 300 spectrometer (300 MHz สำหรับ  $^1\text{H}$  NMR และ 75 MHz  $^{13}\text{C}$  NMR) ใช้ตัวทำละลาย คือ *d*-chloroform โดยใช้ tetramethylsilane เป็น internal standard หาจุดหลอมเหลวด้วยเครื่อง Stuart SMP2 melting point apparatus และตรวจสอบมวลโมเลกุลโดย Bruker Daltonics MALDI-TOF/ TOF Mass Spectrometer Autoflex II

#### 4.1.1. ผลการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไซโคลเพนทีโนนโดยใช้ไครัลแอนทราซีนที่สังเคราะห์ได้

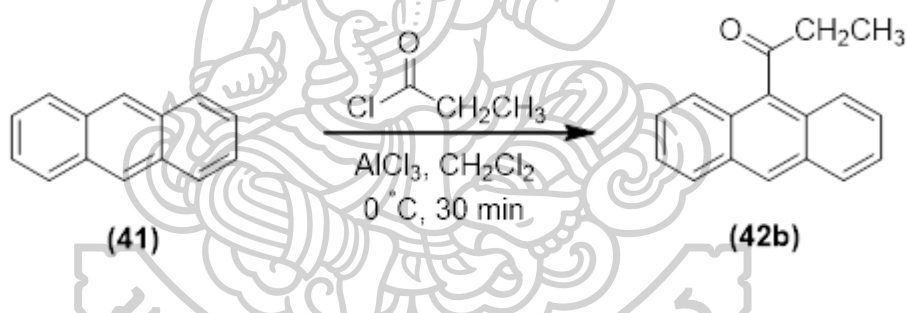
ผลการสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (42a)



ภาพที่ 37 ผลการสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (42a)

จากการสังเคราะห์ 9-acetyl anthracene (**42a**) ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของแข็งสีเหลืองของ 9-acetyl anthracene (**42a**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 99 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบว่า สัญญาณที่ 2.78 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 3 โปรตอนซึ่งเป็นของหมู่เมทิล และสัญญาณของอะโรมาติกที่ช่วง 7-9 ppm มีสัญญาณการเปลี่ยนตำแหน่งของโปรตอน เนื่องจากมีหมู่คาร์บอนิลเข้ามาแทนที่บนวงอะโรมาติกจากแอนทราซีน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่สมมาตร พบสัญญาณของโปรตอน 3 ชุด คือ ที่ช่วง 7.51-7.42 ppm จำนวน 4 โปรตอน 8.00-8.10 ppm จำนวน 4 โปรตอน และ 8.45 ppm จำนวน 2 โปรตอน และสำหรับสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ พบว่าโปรตอนที่ตำแหน่ง 1, 4, 5 และ 8 ของแอนทราซีนไม่สมมาตร จึงทำให้สัญญาณขึ้นเป็น doublet 2 โปรตอน 2 ชุดที่ 7.83 และ 7.93 ppm และที่ 8.42 ppm พบสัญญาณ 1 โปรตอน

#### ผลการสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (**42b**)



ภาพที่ 38 ผลการสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (**42b**)

จากการสังเคราะห์ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (**42b**) ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของแข็งสีส้มแดง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (2:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลึกของแข็งสีเหลืองของ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (**42b**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 84 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณที่ 3.10 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 2 โปรตอนซึ่งเป็นของหมู่  $\text{CH}_2$  ที่ติดอยู่กับหมู่เมทิล และพบสัญญาณที่ 1.36 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 3 โปรตอนซึ่งเป็นของหมู่เมทิล ส่วนสัญญาณในช่วงอะโรมาติกที่ช่วง 7-9 ppm มีสัญญาณการเปลี่ยนตำแหน่งของโปรตอน เนื่องจากมีหมู่คาร์บอนิลเข้ามาแทนที่บนวงอะโรมาติกจากแอนทราซีน ซึ่งเป็นโมเลกุลที่สมมาตร พบสัญญาณของโปรตอน 3 ชุด คือที่ช่วง 7.51-7.42 ppm จำนวน 4 โปรตอน 8.00-8.10 ppm จำนวน 4 โปรตอน และ 8.45 ppm จำนวน 2

โปรตอน และสำหรับสารผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้ พบว่าโปรตอนที่ตำแหน่ง 1, 4, 5 และ 8 ของแอนทราซีนไม่สมมาตร จึงทำให้สัญญาณขึ้นเป็น doublet 2 โปรตอน 2 ชุดที่ 8.02 และ 7.78-7.74 ppm และที่ 8.46 ppm พบสัญญาณ 1 โปรตอน

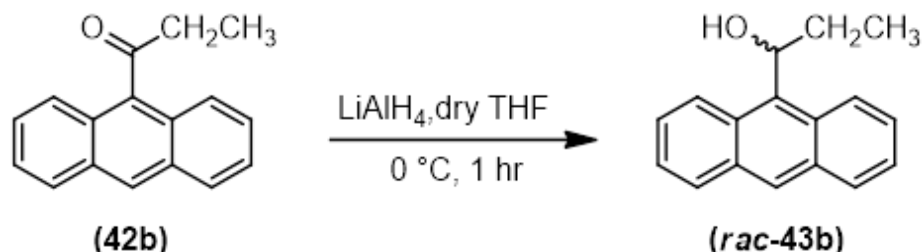
#### ผลการสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a)



#### ภาพที่ 39 ผลการสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a)

จากการสังเคราะห์ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a) ด้วย lithium aluminium hydride ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีส้ม ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลึกของแข็งสีส้มแดงของ 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 87 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบว่าสัญญาณที่ 6.47 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนตรงตำแหน่งที่เกิดจากการรีดิวซ์ของหมู่คาร์บอนิล ส่วนสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของโปรตอนเนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงจากหมู่คาร์บอนิล ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอน ถูกรีดิวซ์เป็นหมู่ไฮดรอกซิล ซึ่งเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน จึงทำให้ shift เล็กน้อยของโปรตอนบางตำแหน่ง และสัญญาณที่ 1.92 ppm ซึ่งเป็นของเมทิลที่ติดอยู่กับหมู่ไฮดรอกซิล จึงทำให้ shift ไปทาง upfield

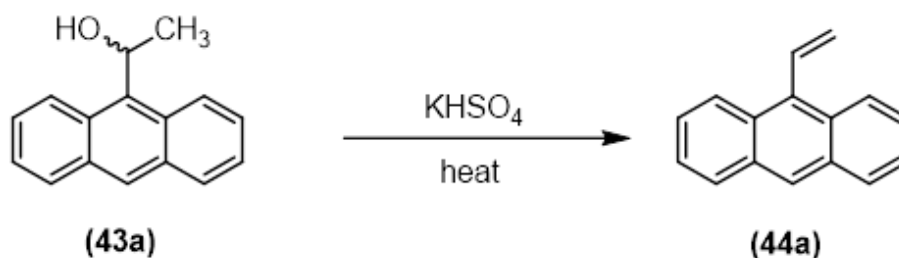
ผลการสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b)



ภาพที่ 40 ผลการสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b)

จากการสังเคราะห์ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b) ด้วย lithium aluminium hydride ได้สารผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีส้ม ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของเหลวหนืดสีส้มแดงของ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 85 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณที่ 6.23 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนตรงตำแหน่งที่เกิดจากการรีดิวซ์ของหมู่คาร์บอนิล ส่วนสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของโปรตอน เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงจากหมู่คาร์บอนิล ซึ่งเป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนถูกรีดิวซ์เป็นหมู่ไฮดรอกซิล ซึ่งเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน จึงทำให้ shift เล็กน้อยของโปรตอนบางตำแหน่ง พบสัญญาณที่ 2.29-2.15 ppm 2 โปรตอน ซึ่งเป็นของ  $\text{CH}_2$  ที่ติดอยู่กับหมู่ไฮดรอกซิล และสัญญาณที่ 1.05 ppm 3 โปรตอน ซึ่งเป็นของเมทิลที่ติดอยู่กับ  $\text{CH}_2$  จึงทำให้ shift ไปทาง upshield

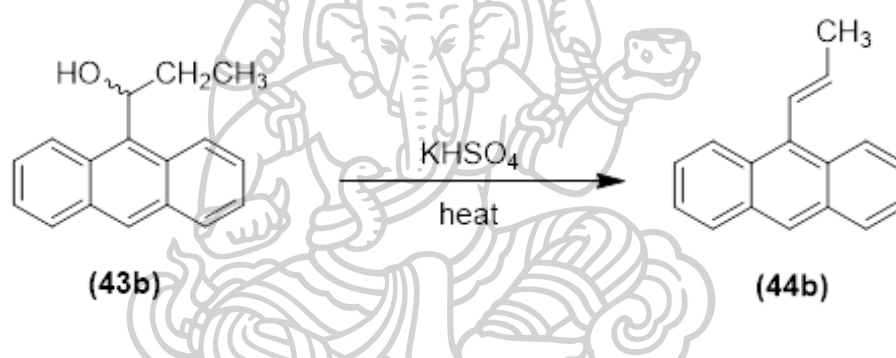
ผลการสังเคราะห์ การสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (44a)



ภาพที่ 41 ผลการสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (44a)

จากการสังเคราะห์ 9-vinyl anthracene (**44a**) ด้วย potassium hydrogen sulfate ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี flash column chromatography โดยใช้ Hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของแข็งสีเหลืองของ 9-vinyl anthracene (**44a**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 87 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณ doublet of doublet 1 โปรตอน ที่ 6.01 และ 5.63 ppm ของ  $\text{CH}_2$  ที่ตำแหน่งปลายสายของพันธะคู่ที่เกิดจากการ dehydrate ของหมู่ไฮดรอกซิล และพบสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของโปรตอนไปทาง downfield เล็กน้อย

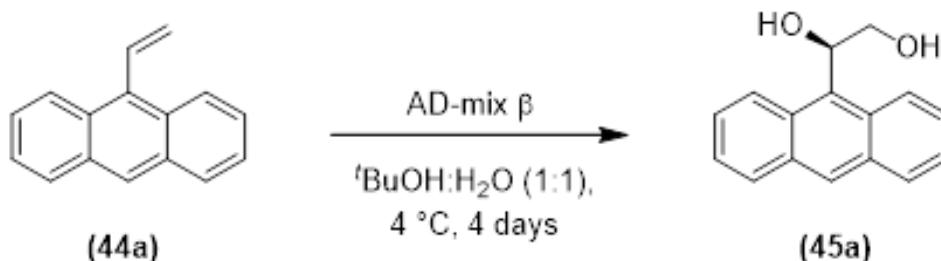
ผลการสังเคราะห์ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (**44b**)



ภาพที่ 42 ผลการสังเคราะห์ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (**44b**)

จากการสังเคราะห์ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (**44b**) ด้วย potassium hydrogen sulfate ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี flash column chromatography โดยใช้ Hexane เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของแข็งสีเหลืองของ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (**44b**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 19 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณ multiplet 1 โปรตอน ที่ 7.45-7.41 และ 7.14-7.07 ppm ของ CH ที่ตำแหน่งบนพันธะคู่ที่เกิดจากการ dehydrate ของหมู่ไฮดรอกซิล และพบสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของโปรตอนไปทาง downfield เล็กน้อย

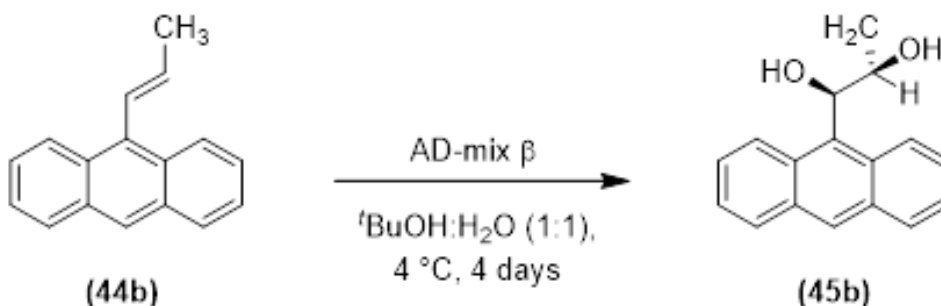
ผลการสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a)



ภาพที่ 43 ผลการสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a)

จากการสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) ด้วย AD-mix  $\beta$  ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative layer chromatography โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลึกของแข็งสีเหลืองของ (*R*)-9-(1,2-dihydroxyethyl)anthracene (45a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 77 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณที่ 3.86 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน ที่ 4.42 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน และ 6.32 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนที่อยู่ติดกับหมู่ไฮดรอกซิล พบสัญญาณ doublet of doublet ที่ 5.00-6.00 ppm โปรตอนหายไป 2 โปรตอน และพบว่าสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของโปรตอนไปทาง downfield เล็กน้อย

ผลการสังเคราะห์ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b)

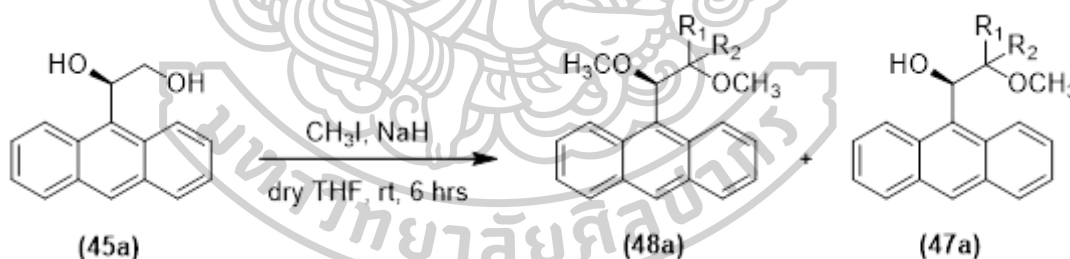


ภาพที่ 44 ผลการสังเคราะห์ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b)



จากการสังเคราะห์ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (**45b**) ด้วย AD-mix  $\beta$  ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative layer chromatography โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลึกของแข็งสีเหลืองของ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (**45b**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 45 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณที่ 3.86 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน ที่ 5.95 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน และ 4.83-4.73 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 1 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนที่อยู่ติดกับหมู่ไฮดรอกซิล พบสัญญาณ doublet of doublet ที่ 7.14-7.07 ppm และ multiplet ที่ 5.98-6.05 ppm โปรตอนหายไป 2 โปรตอน และพบว่าสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของโปรตอนไปทาง downfield เล็กน้อย จากการตรวจสอบ  $^1\text{H NMR}$  พบว่าโปรตอนที่อยู่บนวงแอนทราซีนหายไป 2 โปรตอน แต่นำไปรัน High resolution mass spectrometry (HRMS) พบว่าผลที่ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ (**45b**)

การสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (**48a**) และ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (**47a**)

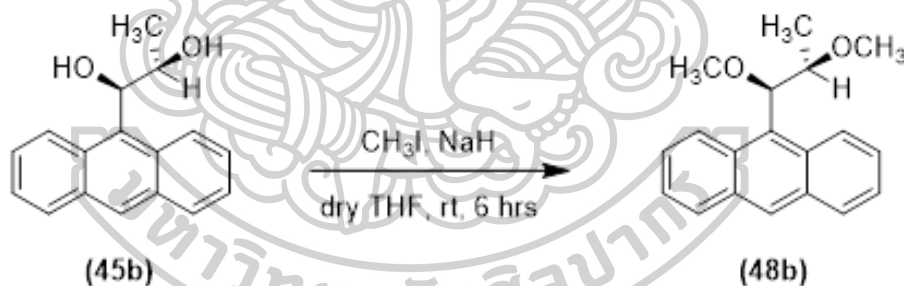


ภาพที่ 45 ผลการสังเคราะห์ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (**48a**) และ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (**47a**)

การสังเคราะห์ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (**47a**) และ (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (**48a**) ด้วย methyl iodide ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีส้มเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธี preparative layer chromatography โดยใช้ Hexane:EtOAc (10:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองของ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (**47a**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 36 ( $R_f = 0.15$ ) และผลึกของแข็งสีเหลืองของ (*R*)-

9-(1,2-dimethoxy ethyl)anthracene (**48a**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 52 ( $R_f = 0.45$ ) จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  ของสาร (**47a**) พบสัญญาณ doublet of doublet ที่ 4.28 และ 3.86 ppm เกิดการ shift ไปทาง upfield เนื่องจากอยู่ติดกับ methoxy ปลายสาย และพบสัญญาณ doublet of doublet ที่ 6.49 ppm เกิดการ shift ไปทาง downfield เนื่องจากอยู่ติดกับวงแอนทราซีน พบมีสัญญาณเพิ่มขึ้น 3 โปรตอน ที่ 3.53 ppm ซึ่งเป็นของหมู่ methoxy และสัญญาณในช่วงอะโรมาติก เกิดการ shift ไปที่ downfield เล็กน้อย สำหรับสาร (**48a**) พบสัญญาณ doublet of doublet ที่ 6.05, 4.34 และ 3.65 ppm เกิดการ shift ไปทาง upfield เนื่องจากอยู่ติดกับ methoxy พบมีสัญญาณเพิ่มขึ้น 6 โปรตอน ที่ 3.47 และ 3.29 ppm ซึ่งเป็นของหมู่ dimethoxy และสัญญาณในช่วงอะโรมาติกเกิดการ shift ไปที่ downfield เล็กน้อย จากการตรวจสอบ  $^1\text{H NMR}$  พบว่าโปรตอนที่อยู่บนวงแอนทราซีนหายไป 2 โปรตอน แต่นำไปรัน High resolution mass spectrometry (HRMS) พบว่าผลที่ได้เป็นสารผลิตภัณฑ์ (**48a**)

ผลการสังเคราะห์ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (**48b**)

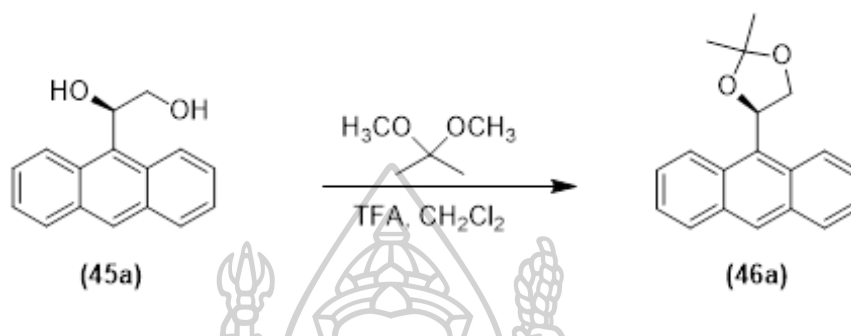


ภาพที่ 46 ผลการสังเคราะห์ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (**48b**)

การสังเคราะห์ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (**48b**) ด้วย  $\text{CH}_3\text{I}$  ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของแข็งสีส้มเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (10:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ผลึกของแข็งสีเหลืองของ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)anthracene (**48b**) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 56 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณ doublet ที่ 5.75 และ 0.68 ppm และ multiplet ที่ช่วง 4.43-4.36 ppm เกิดการ shift ไปทาง upfield เนื่องจากอยู่ติดกับ methoxy พบมีสัญญาณเพิ่มขึ้น 6

โปรตอนที่ 3.61 และ 3.24 ppm ซึ่งเป็นของหมู่ methoxy และสัญญาณในช่วง aromatic เกิดการ shift ไปที่ downfield เล็กน้อย

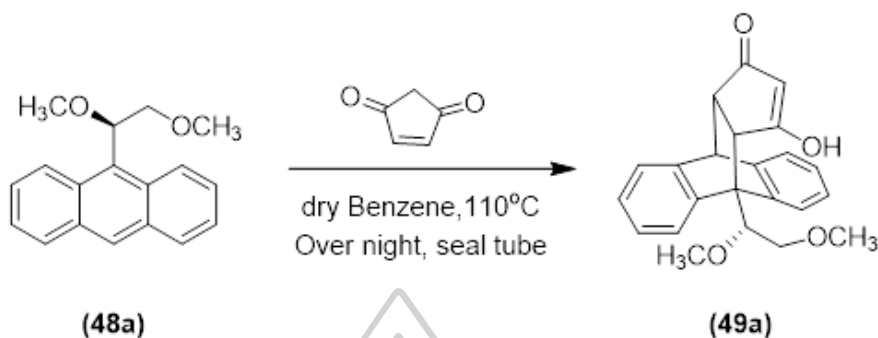
ผลการสังเคราะห์ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a)



ภาพที่ 47 ผลการสังเคราะห์ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a)

การสังเคราะห์ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a) ด้วย 2,2-dimethoxy propane ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (4:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองของ (4S)-(anthracen-9-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane (46a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 59 จากการตรวจสอบ <sup>1</sup>H-NMR พบสัญญาณที่ 4.29 และ 3.72 ppm เกิดการ shift ไปทาง upfield และพบสัญญาณ doublet of doublet ที่ 6.43 ppm เกิดการ shift ไปทาง downfield เนื่องจากอยู่ติดกับวงแอนทราซีน พบสัญญาณที่ 1.44 และ 1.39 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 6 โปรตอนซึ่งเป็นของ methyl 2 หมู่ แต่พบว่าสารผลิตภัณฑ์ที่ได้สลายตัวเมื่อปล่อยให้แห้ง จึงไม่นำมาศึกษาต่อ

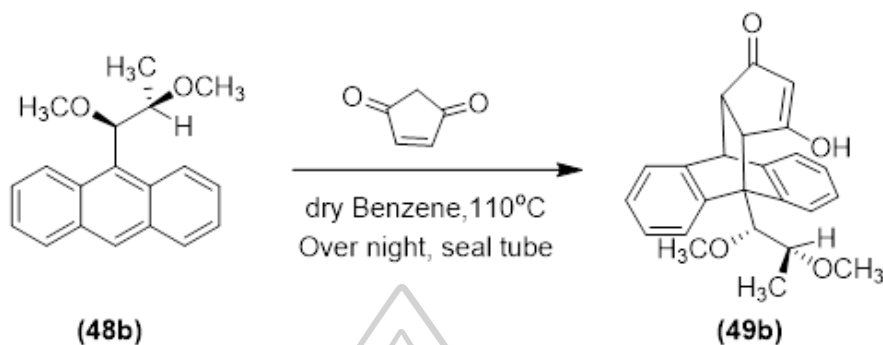
ผลการสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a)



ภาพที่ 48 ผลการสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a)

การสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a) ด้วย 4-cyclopentene-1,3-dione ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองของ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2] epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 10 จากการตรวจสอบ <sup>1</sup>H-NMR พบสัญญาณที่ 4.58 ppm เกิดจากบริเวณตำแหน่งที่ 10 ของแอนทราซีน เมื่อเกิดปฏิกิริยา Diels-Alder ทำให้โปรตอนที่ตำแหน่งนี้ไม่ได้อยู่ในระบบอะโรมาติก ซึ่งจะทำให้ไม่พบสัญญาณที่ 8.44 ppm พบสัญญาณ 3.05 และ 5.12 ppm ของ 4-cyclopentene-1,3-dione เมื่อเกิดปฏิกิริยา Diels-Alder จะพบสัญญาณที่ 3.18 และ 4.13 ppm จะเป็นโปรตอนของ chiral substituted เนื่องจากเกิดการ shielding ของหมู่ไครัล และพบสัญญาณที่ 4.70 ppm ของอินอล

ผลการสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49b)

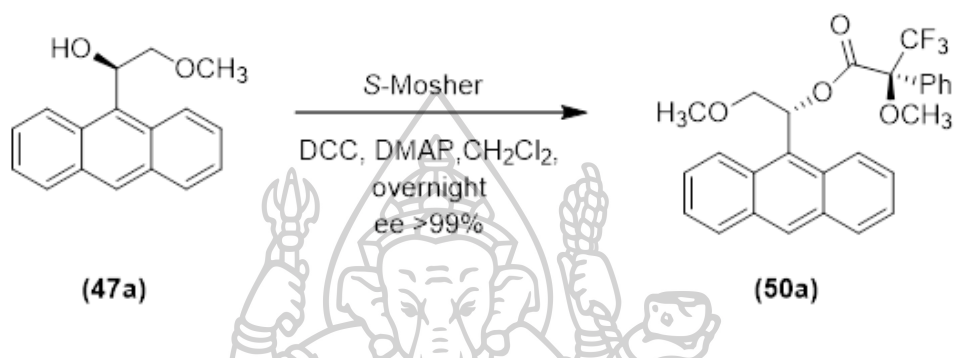


ภาพที่ 49 ผลการสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49b)

การสังเคราะห์ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49b) ด้วย 4-cyclopentene-1,3-dione ได้ผลิตภัณฑ์ดิบเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (1:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่จะได้ของเหลวหนืดสีเหลืองของ (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one (49b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 11 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณที่ 3.47 ppm เกิดจากบริเวณตำแหน่งที่ 10 ของแอนทราซีน เมื่อเกิดปฏิกิริยา Diels-Alder ทำให้โปรตอนตำแหน่งนี้ไม่ได้อยู่ในระบบอะโรมาติก ซึ่งจะทำให้ไม่พบสัญญาณที่ 8.44 ppm พบสัญญาณ 4.62 และ 5.73 ppm ของ 4-cyclopentene-1,3-dione เมื่อเกิดปฏิกิริยา Diels-Alder จะพบสัญญาณที่ 3.28 และ 2.98 ppm จะเป็นโปรตอนของ chiral substituted เนื่องจากเกิดการ shielding ของหมู่ไครัล และพบสัญญาณที่ 4.88 ppm ของอินอล

#### 4.1.2. ผลการพิสูจน์สเตอริโอเคมีด้วยเทคนิค Mosher ester analysis ของ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethanol (47a)

ผลการสังเคราะห์ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a)



ภาพที่ 50 ผลการสังเคราะห์ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a)

การสังเคราะห์ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a) ด้วย S-Mosher ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวชนิดสีเหลือง ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีคอลัมน์โครมาโทกราฟี (column chromatography) โดยใช้ Hexane:EtOAc (10:1) เป็นเฟสเคลื่อนที่ จะได้ของเหลวชนิดสีเหลืองของ (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenyl propanoate (50a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 29 จากการตรวจสอบ  $^1\text{H-NMR}$  พบสัญญาณในช่วง 7.38-7.61 ppm มีโปรตอนเพิ่มขึ้น 5 โปรตอน ซึ่งเป็นโปรตอนของหมู่ฟีนิลและพบสัญญาณที่ 6.10, 5.23 และ 4.62 ppm เกิดการ shift เล็กน้อยไปทาง downfield พบสัญญาณที่ 3.22 ppm มีสัญญาณเพิ่มขึ้น 3 โปรตอนซึ่งเป็นของ methoxy จากการทำ Mosher ester analysis พบสัญญาณของโปรตอนที่ 6.10 ppm ของ secondary alcohol เพียง diastereomer เดียว จึงสามารถพิสูจน์ได้ว่าการทำปฏิกิริยา Sharpless asymmetric dihydroxylation ให้ผลเป็น single diastereomer ( $\text{dr} \geq 20:1$ )

## บทที่ 5

### สรุปผลการทดลอง

จากแผนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบไฮโคลเพนทีโนนโดยใช้ 9-substitued chiral anthracene แผนการทดลองที่มีวิธีการทดลองข้างต้นนี้ แสดงดังในภาพที่ 21 พบว่าสามารถนำแอนทราซีน (41) ทำปฏิกิริยากับ acetyl bromide หรือ acetyl chloride เกิดเป็น 9-acetyl anthracene (42a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 99 และ 1-(anthracene-9-yl)propan-1-one (42b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 84 ตามลำดับ จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา reduction เกิดเป็น 9-(anthryl)ethanol (*rac*-43a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 88 และ 1-(anthracen-9-yl)propan-1-ol (*rac*-43b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 85 ตามลำดับ จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยาในขั้นต่อไปเพื่อให้เกิดเป็น 9-Vinyl anthracene โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา dehydration เกิดเป็น 9-vinyl anthracene (44a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 87 และ (*E*)-9-(prop-1-en-1-yl)anthracene (44b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 19 ตามลำดับ พบว่าสาร (44b) ให้เปอร์เซ็นต์ผลผลิตน้อยมาก เนื่องมาจากการทำผ่านปฏิกิริยา dehydration ของ (44b) อาจได้สารผลิตภัณฑ์ที่เป็นทั้ง *cis* และ *trans* form ดังนั้นจึงทำให้ปฏิกิริยาในขั้นนี้ได้ร้อยละผลผลิตน้อย หลังจากนั้นนำมาทำปฏิกิริยา Sharpless asymmetric dihydroxylation ด้วย AD-mix  $\beta$  เกิดเป็น (*R*)-9-(1,2-dihydroxy ethyl)anthracene (45a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 77 และ (1*R*,2*R*)-1-(anthracen-9-yl)propane-1,2-diol (45b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 45 ตามลำดับ พบว่าสารผลิตภัณฑ์ (45b) ได้ร้อยละผลผลิตน้อย จากนั้นในขั้นต่อไปนำมาทำปฏิกิริยา dimethylation เกิดเป็น 9-Anthracenemethanol (47a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 36 (*R*)-9-(1,2-dimethoxyethyl)anthracene (48a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 52 และ 9-((1*R*,2*R*)-1,2-dimethoxypropyl) anthracene (48b) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 56 ตามลำดับ ซึ่งผู้วิจัยได้นำสาร (47a) มาพิสูจน์สเตอริโอเคมีด้วยเทคนิค Mosher ester analysis กับ (*S*)-(-)-alpha-Methoxy-alpha(trifluoromethyl)phenyl acetic acid (*S*-Mosher) เกิดเป็น (*R*)-1-(anthracen-9-yl)-2-methoxyethyl-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (50a) ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 29 จากผลการทดลองพบว่าให้ผล diastereomeric ratio  $\geq 20:1$  และในขั้นสุดท้ายนำสาร (48a) กับ (48b) ทำปฏิกิริยา Diels-Alder กับ 4-cyclopentene-1,3-dione เกิดเป็น (9*R*,10*S*,11*S*,12*S*)-10-((*R*)-1,2-dimethoxyethyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9H-9,10[1,2]epicyclopentaan

thracen-13(12H)-one **(49a)** ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 10 และ (9*R*, 10*S*, 11*S*, 12*S*)-10-((1*R*, 2*R*)-1,2-dimethoxypropyl)-15-hydroxy-10,11-dihydro-9*H*-9,10-[1,2]epicyclopentaanthracen-13(12*H*)-one **(49b)** ร้อยละผลผลิตเท่ากับ 11 ตามลำดับ พบว่าให้ร้อยละผลผลิตน้อยทั้งสาร **(49a)** และ **(49b)** เนื่องจาก 4-cyclopentene-1,3-dione บางส่วนอาจจะเกิดการสลายตัวขณะทำปฏิกิริยา จากผลของ  $^1\text{H}$  NMR พบว่ามีสัญญาณของสาร **(49a)** เพียงชุดเดียว ไม่พบสัญญาณของ diastereomer อื่น ดังนั้นการใช้ไครัลแอนทราซีน **(49a)** ทำปฏิกิริยา Diels-Alder กับ 4-cyclopentene-1,3-dione ให้ผลเป็น single diastereomer และขั้นตอนนี้อยู่ระหว่างการพัฒนาเพื่อให้ได้ร้อยละผลผลิตมากขึ้น





## รายการอ้างอิง

- Blount, J. F., Jernow, J., Tautz, W., & Rosen, P. (1979). Stereospecific total synthesis and absolute configuration of ( $\pm$ )-methylenomycin A. *The Journal of Organic Chemistry*, 44(23), 4210-4212.
- Brummond, K. M., & Kent, J. L. (2000). Recent Advances in the Pauson-Khand Reaction and Related [2+2+1] Cycloadditions. *Tetrahedron*, 56(21), 3263-3283.
- Corey, E. J., & Mark, C. N. (1996). A Critical Analysis of the Mechanistic Basis of Enantioselectivity in the Bis-Cinchona Alkaloid Catalyzed Dihydroxylation of Olefins. *Journal of the American Chemical Society*, 118(45), 11038-11053.
- Corey, E. J., & Mehrotra, M. M. (1984). Total Synthesis of ( $\pm$ )-Clavulones. *Journal of the American Chemical Society*, 106, 3384.
- Danheiser, R. L., & Davie, C. P. (2005). Stereoselective Synthesis of Highly Substituted Cyclopentenones through [4+1] Annulations of Trialkylsilyl Vinyl Ketenes with  $\alpha$ -Benzotriazolyl Organolithium Compounds. *Medicine National Institutes of Health*, 44(36), 5867-5870.
- Foldeak, S., Hegyes, P., & Molnar, J. (1985). The Mannich reaction of 9-acetyl- and 9,10-dihydro-9-acetylanthracene. Reduction of the Mannich bases, and stereochemistry of the 9,10-dihydro compound. *Tetrahedron*, 41(24), 5913-5918.
- Fukushima, M., Kato, T., Narumiya, S., Mizushima, Y., Sasaki, H., Terashima, Y., . . . Santoro, M. (1989). Prostaglandin A and J : antitumor and antiviral prostaglandins. *Medicine National Institutes of Health*, 19, 415-418.
- Fukushima, S., Takeuchi, Y., Kishimoto, S., Yamashita, S., Uetsuki, K., Shirakawa, S., . . . Fukushima, M. (2001). Antitumor activity, optimum administration method and pharmacokinetics of 13,14-dihydro-15-deoxy-deoxy-Delta7-prostaglandin A1 methyl ester (TEI-9826) integrated in lipid micropheres (Lipo TEI-9826). *Anticancer Drugs*, 12(3), 221-234.
- Griendt, F. V. D., & Cerfontain, H. (1980). Aromatic sulphonation. Part 74. Sulphonation of some 9-alkenylantracenes and the corresponding benzenes with dioxan-SO<sub>3</sub>. *Journal of the Chemical Society*, 23-27.

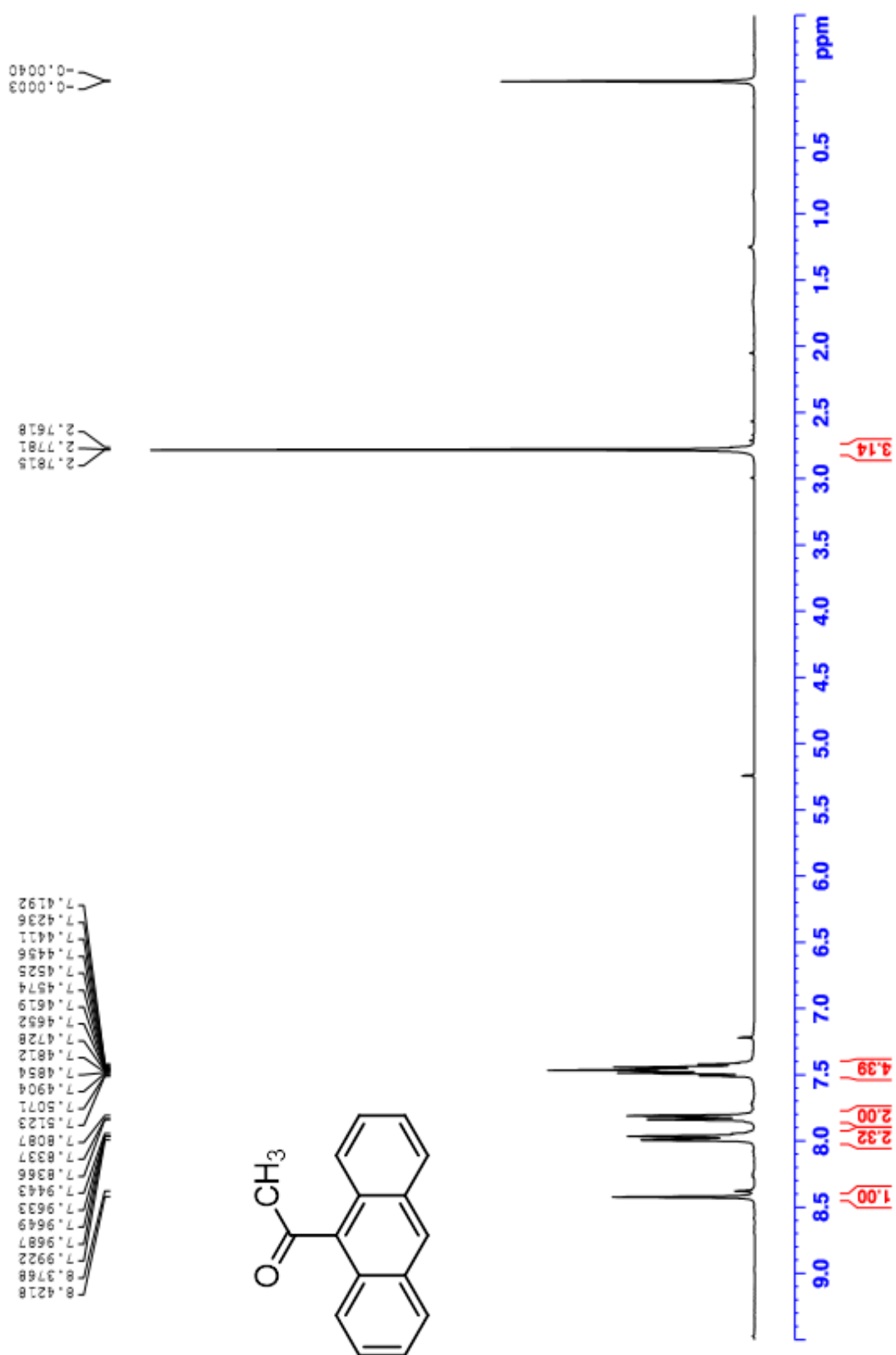
- Guh, J. H., Chiang, P. C., Chien, C. L., Pan, S. L., Chen, W. P., Teng, C. M., & Shen, Y. C. (2005). Induction of endoplasmic reticulum stress and apoptosis by a marine prostanoid in human hepatocellular carcinoma. *The Journal of Hepatology*, 43(4), 679-686.
- Habermas, K. L., Denmark, S. E., & Jones, T. K. (1994). *The Nazarov Cyclization* (Vol. 45).
- Hall, D. G., Rauniyar, V., & Zhai, H. (2008). Catalytic Enantioselective Allyl- and Crotylboration of Aldehydes Using Chiral Diol•SnCl<sub>4</sub> Complexs. Optimization, Substrate Scope and Mechanistic Investigations *Journal of the American Chemical Society*, 130, 8481-8490.
- Hawkins, E. G. E. (1957). Vinylanthracenes. *Journal of the Chemical Society*, 3858-3862.
- Hayashi, S., Nakayama, M., Fukuoka, Y., Nozaki, H., & Matsuo, A. (1980). Structure of (±)-kjellmanianone, A highly oxygenated cyclopentenone from the marine alga, *Sargassum kjellmanianum*. *Chemistry Letters*, 9, 1243-1246.
- Jones, S., Adams, H., & Bawa, R. A. (2006). *N*-Alkyl oxazolidines as stereocontrol elements in asymmetric Diels-Alder cycloadditions of 9-substituted anthracene derivatives. *Journal of the Chemical Society : Organic & Biomolecular Chemistry*, 4, 4206-4213.
- Jones, S., Adams, H., Bawa, R. A., & McMillan, K. G. (2007). Asymmetric control in Diels-Alder cycloadditions of chiral 9-aminoanthracenes by relay of stereochemical information. *Tetrahedron : Asymmetry*, 18, 1003-1012.
- Jones, S., Adams, H., Elsunaki, T. M., Ojea-Jimenez, I., & Meijer, A. J. H. M. (2010). Diastereoselective Cycloadditions and Transformations of *N*-Alkyl and *N*-Aryl Maleimides with Chiral 9-Anthrylethanol Derivatives. *American Chemical Society*, 75, 6252-6262.
- Jones, S., & Bawa, R. A. (2004). Synthesis and Diels-Alder reactions of 9-(4-benzyloxazolin-2-yl) anthracene. *Tetrahedron*, 60, 2765-2770.
- Jones, S., & Christian, J. C. (2002). Mechanistic investigations in diastereoselective Diels-Alder additions of chiral 9-anthrylethanol derivatives. *Journal of the Chemical Society : Perkin Transactions 1*, 2166-2173.
- Khan, F. A., & Rout, B. (2006). Total synthesis of (±)-pentenomycin *Tetrahedron Letters*, 47, 5251-5253.

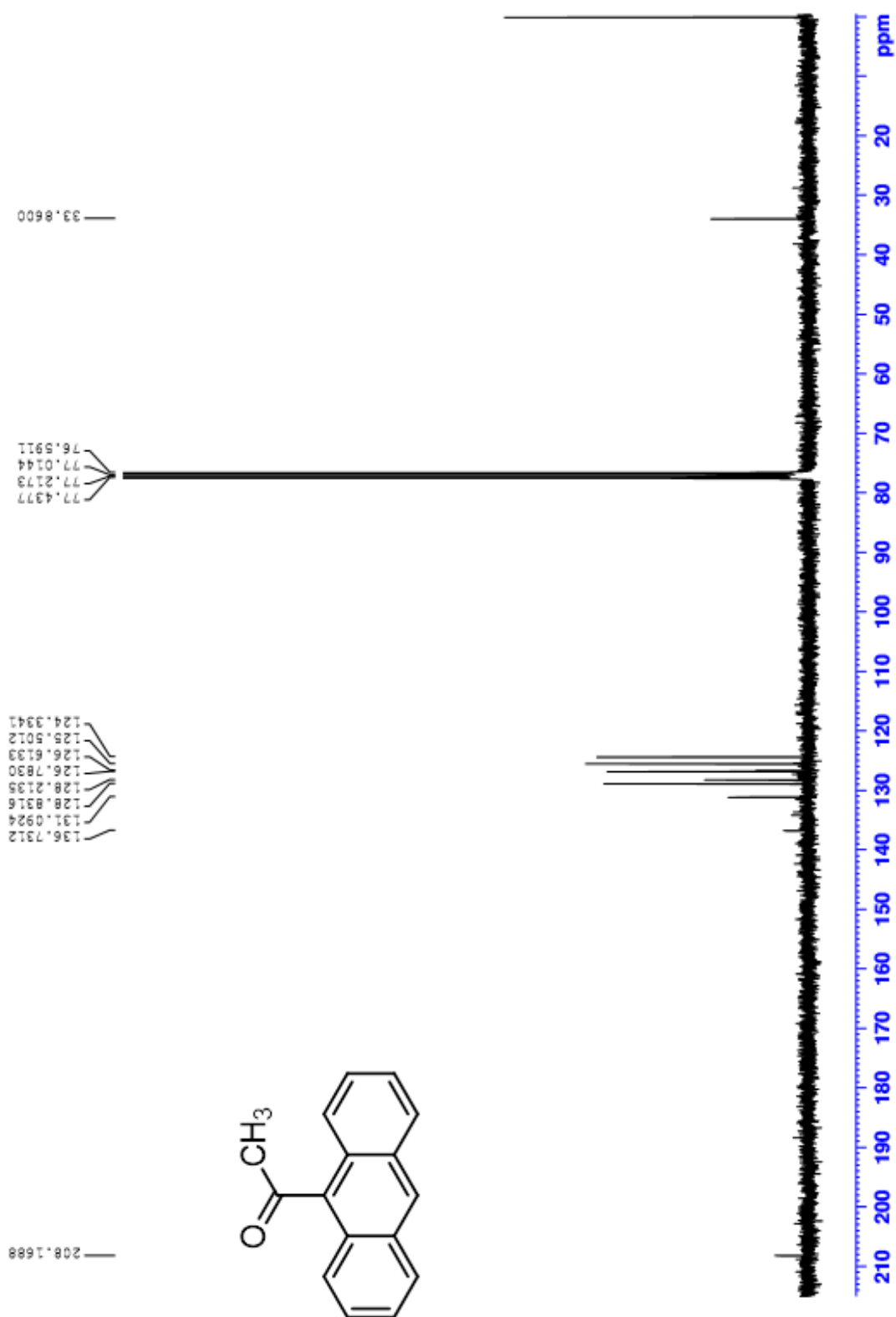
- Kikuchi, H., & Tsukitani, Y. (1983). Absolute stereochemistry of new prostanoids clavulone I, II and III from *Clavularia viridis* Quoy and Gaimard. *Tetrahedron Letters*, 24(14), 1549-1552.
- Kobayashi, J., Ishibashi, M., & Takeuchi, S. (1993). Untenone A, a new cyclopentenone from the Okinawan marine sponge *Plakortis* sp. corresponding to the dienophile in the biosynthesis of manzamenones. *Tetrahedron Letters*, 34(23), 3749-3750.
- Merritt, C., & Bruun, C. E. (1950). 9-Acetylanthracene. *Organic Syntheses*, 30, 1.
- Minaskanian, G., & Marx, J. N. (1982). Regiospecific synthesis of sarkomycin and some analogs. *The Journal of Organic Chemistry*, 47(17), 3306-3310.
- Overman, L. E., & Blumenkopf, T. A. (1986). Vinylsilane- and alkynylsilane-terminated cyclization reactions *Chemical Reviews*, 86(5), 857-873.
- Perez-Castells, J., Perez-Serrano, L., Blanco-Urgoiti, J., Casarrubios, L., & Dominguez, G. (2000). Synthesis of Tricyclic Aromatic Compound by the Intramolecular Pauson-Khand Reaction Promoted by Molecular Sieves. *The Journal of Organic Chemistry*, 65(11), 3513-3519.
- Scarborough Jr, R. M., Toder, B. H., & Smith, A. B. (1980). A stereospecific total synthesis of ( $\pm$ )-methylenomycin A and its epimer, ( $\pm$ )-epimethylenomycin A. *Journal of the American Chemical Society*, 102(11), 3904-3913.
- Shibasaki, M., & Ogawa, Y. (1985). Total synthesis of clavulones. *ELSEVIER*, 26(32), 3841-3844.
- Snyder, J. K., Burgess, K. L., Corbett, M. S., Eugenio, P., Lajkiewicz, N. J., Liu, X., . . . Yuan, Q. (2005). Chiral anthracene and anthrone templates as stereocontrolling elements in Diels-Alder/retro Diels-Alder sequences. *ELSEVIER*, 5299-5309.
- Snyder, J. K., Kerrie, L. B., Neil, J. L., Amitav, S., & Wanlin, Y. (2004). A new Chiral Anthracene for the Asymmetric Diels-Alder/Retro-Diels-Alder Sequence. *ORGANIC LETTERS*, 7, 31-34.
- Snyder, J. K., & Sanyal, A. (2000). Stereoselective Diels-Alder Reactions of Chiral Anthracenes. *ORGANIC LETTERS*, 2, 2527-2530.
- Snyder, J. K., Sanyal, A., & Yuan, Q. (2005). A new, chiral aminoanthracene for the Diels-Alder/retro Diels-Alder sequence in lactam and butenolide synthesis. *Tetrahedron Letters*, 46, 2475-2478.

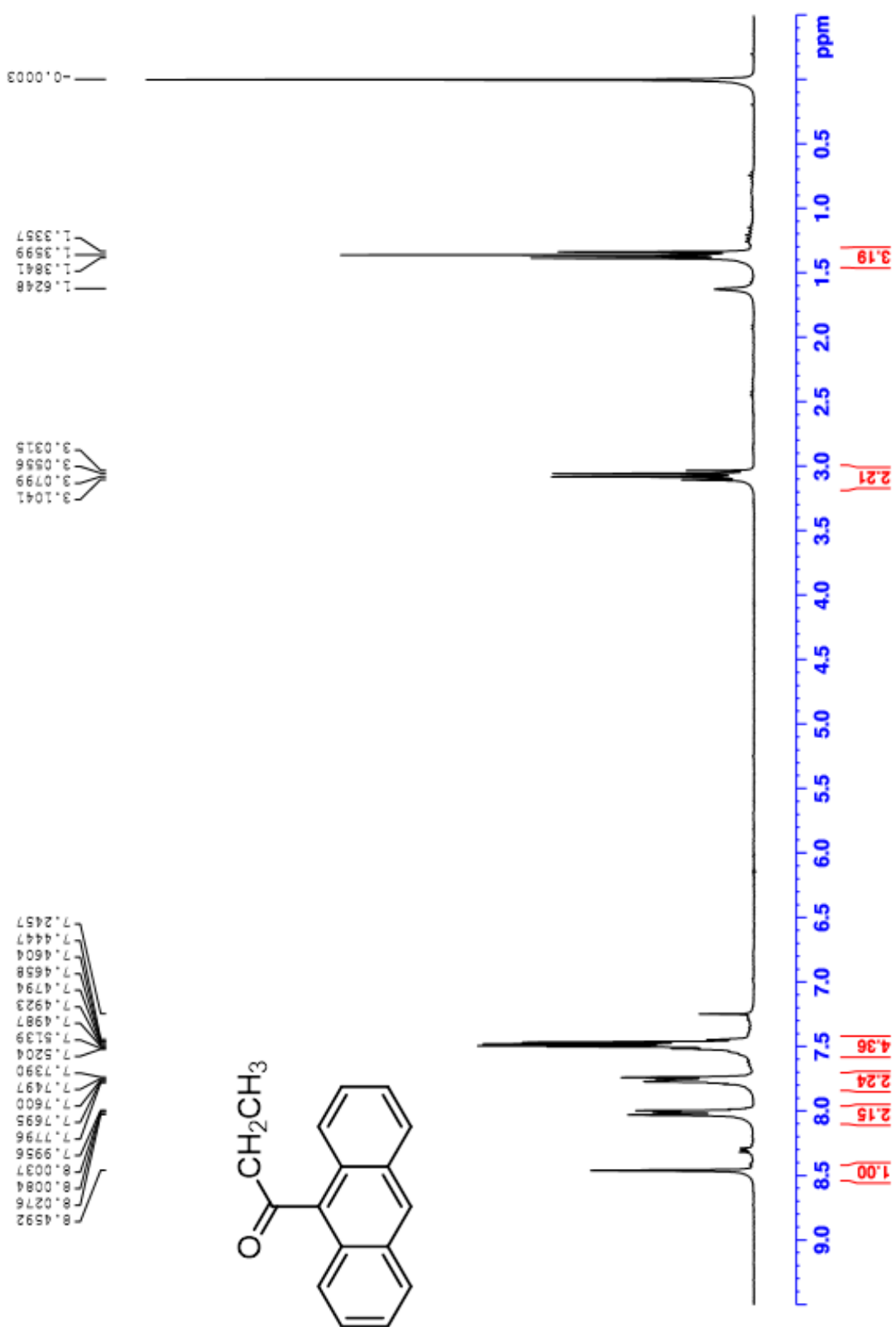
- Sugawara, F., Kuramochi, K., Saito, F., Takeuchi, R., Era, T., Takemura, M., . . . Kobayashi, S. (2006). Synthesis of plakevulin A and structure-activity relationships of its related compounds against DNA polymerases. *Tetrahedron*, 62(34), 8006-8015.
- Takeda, K., Nakajima, A., & Yoshii, E. (1997). Synthesis of Clavulones (Claviridenones) via [3+2] Annulation Using Reaction of  $\beta$ -(Phenylthio)acryloyl)silane with Lithium Enolate of Alkyl Methyl Ketone. *SYNLETT*, 255-256.
- Yamada, Y., Nagaoka, H., & Miyakoshi, T. (1984). Total synthesis of marine prostanoids clavulones. *ELSEVIER*, 25(33), 3621-3624.



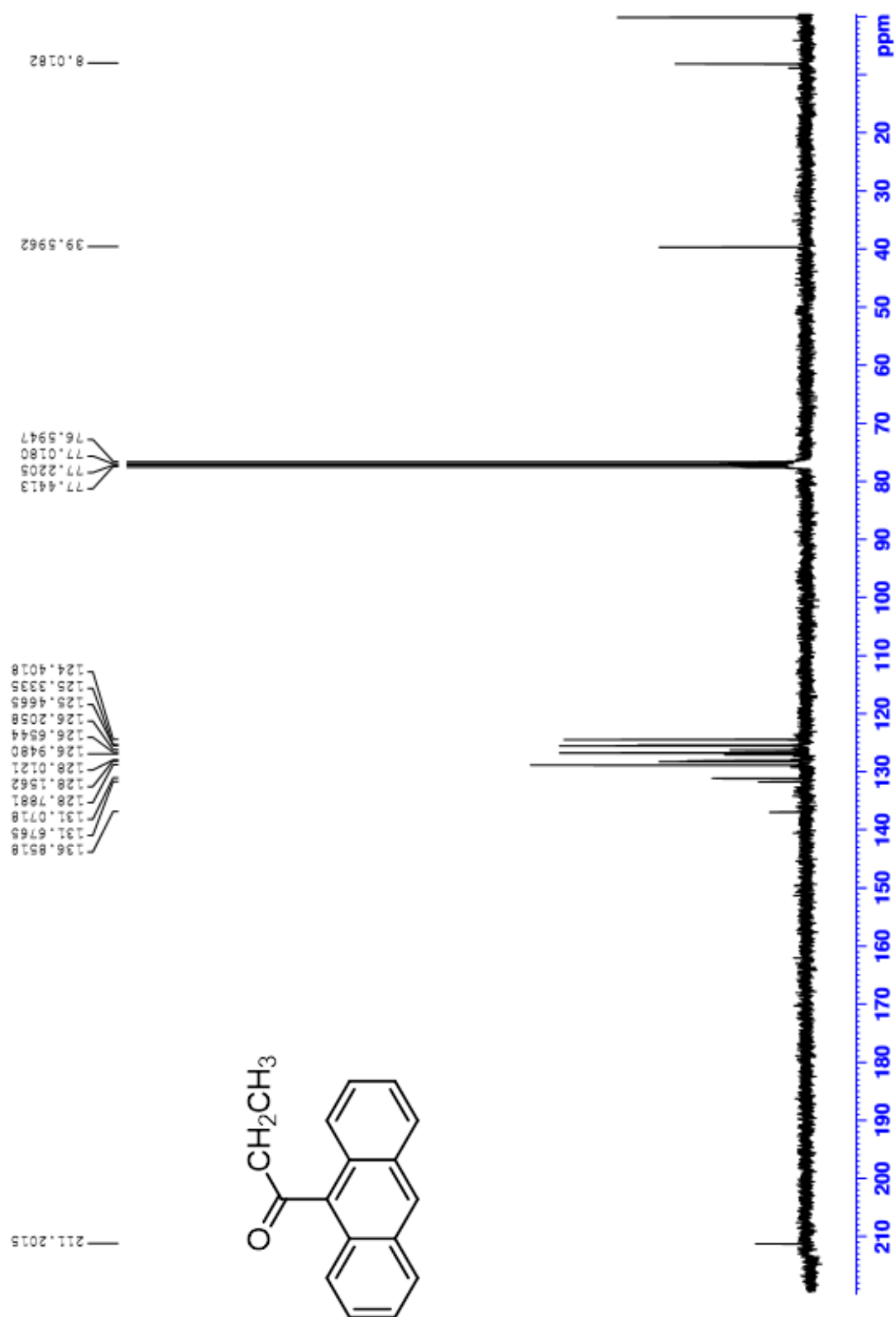


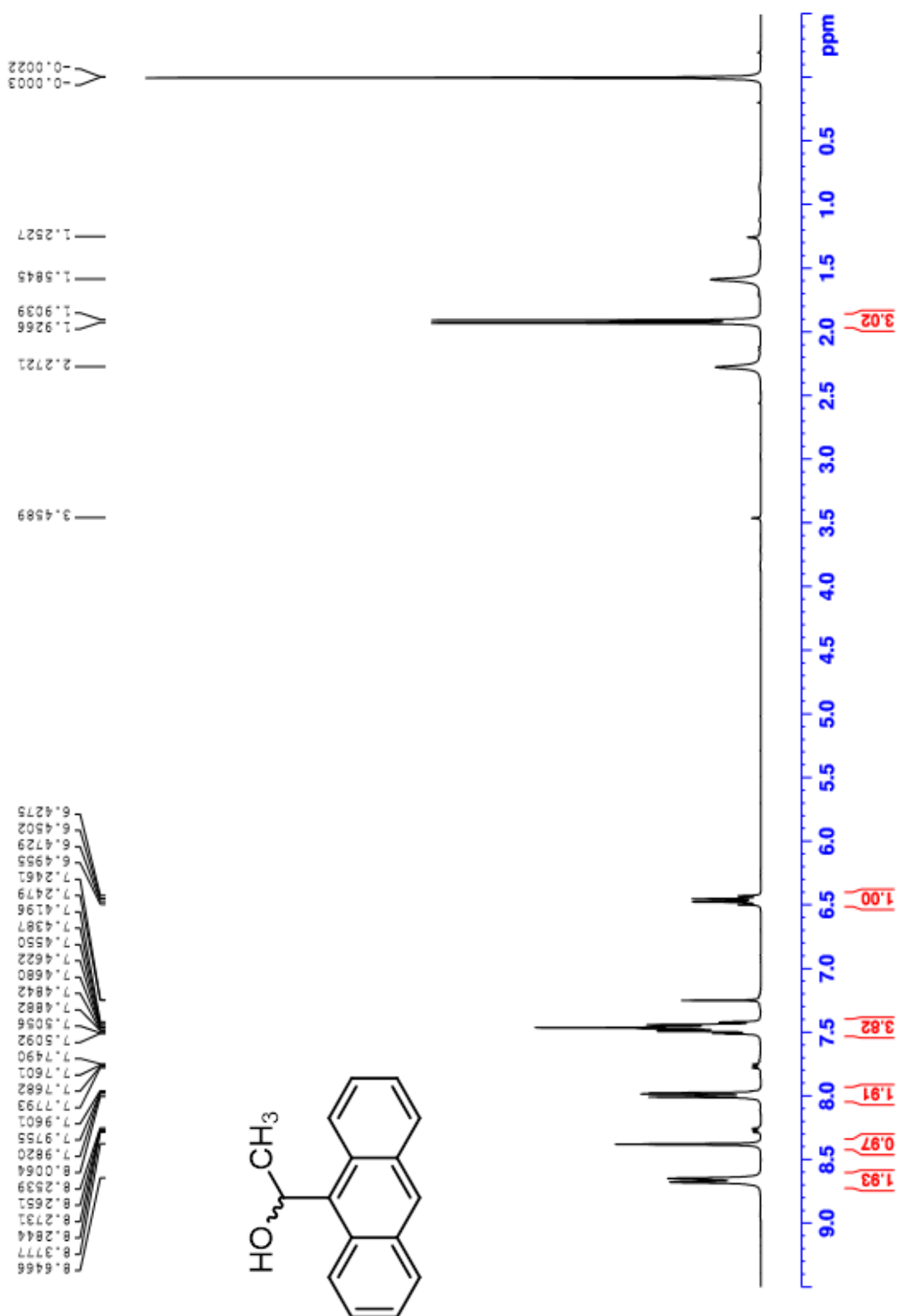


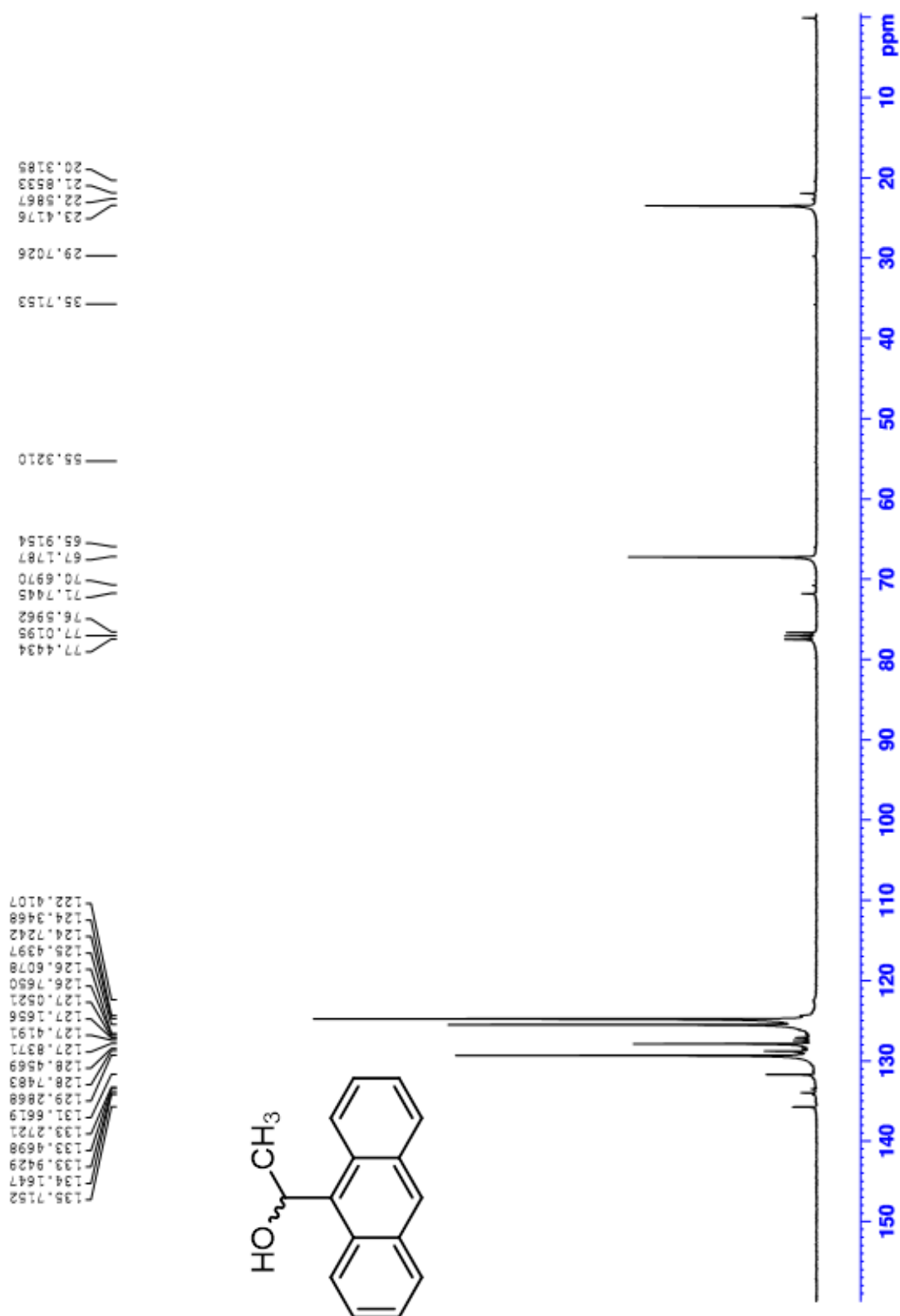


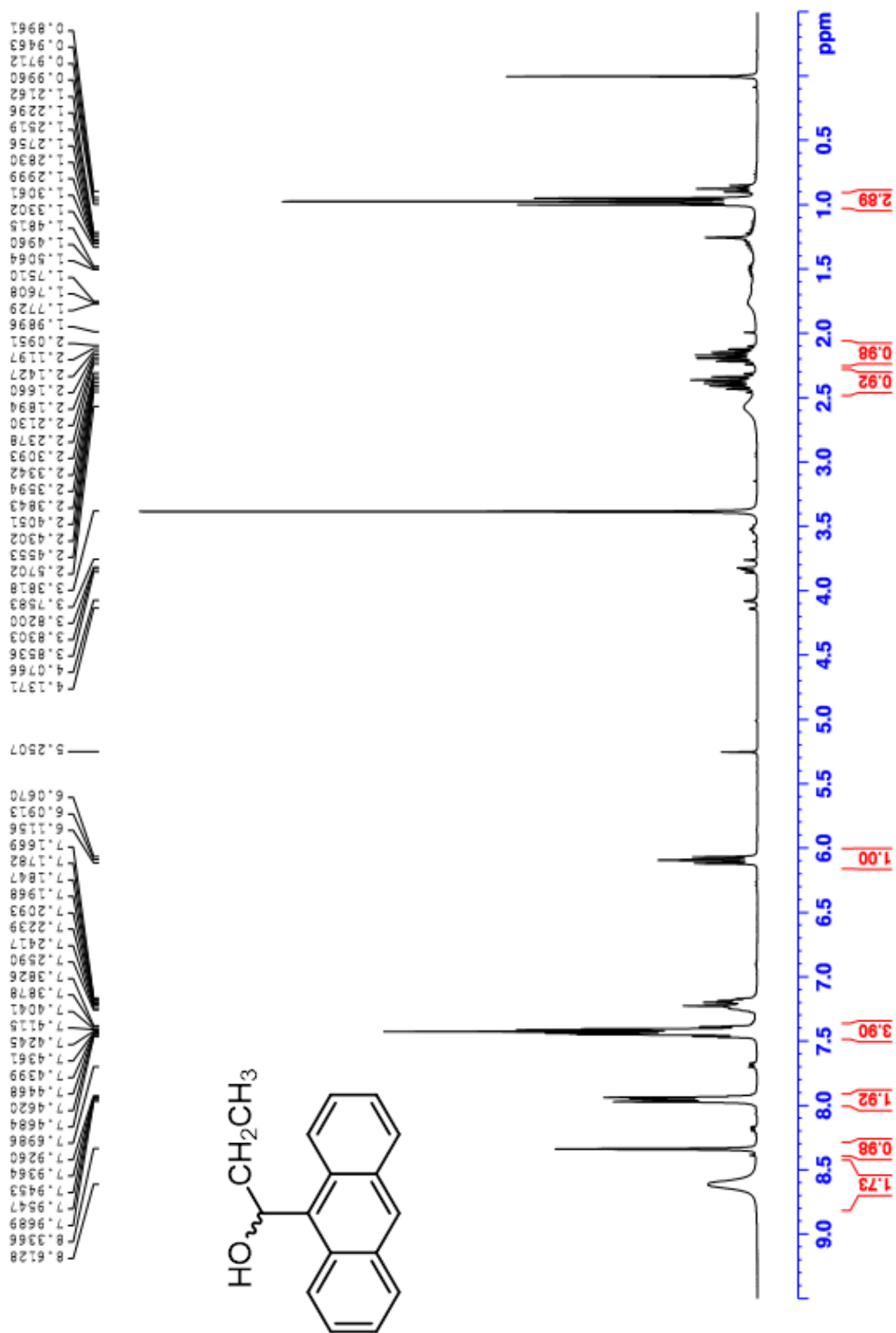


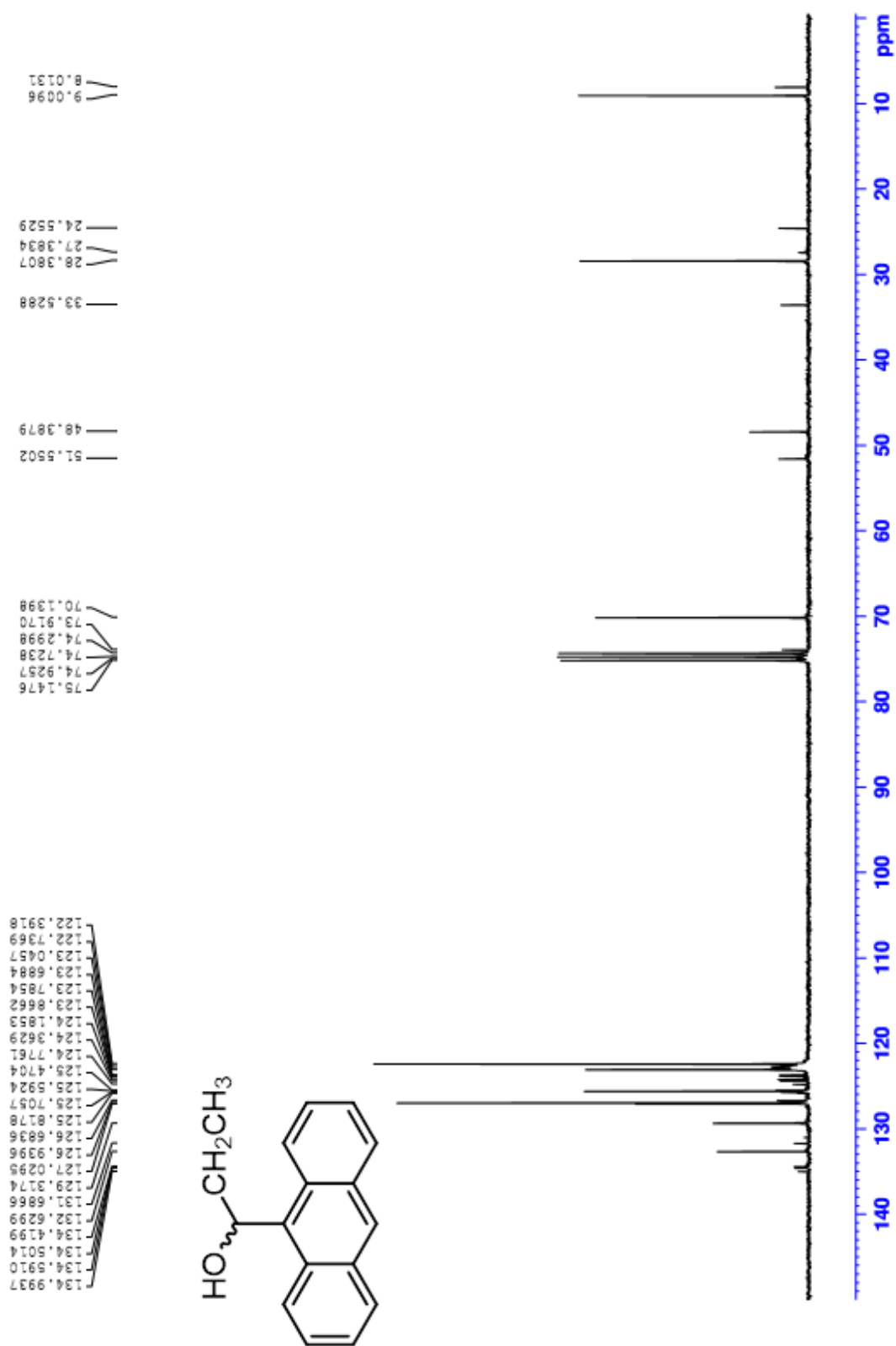


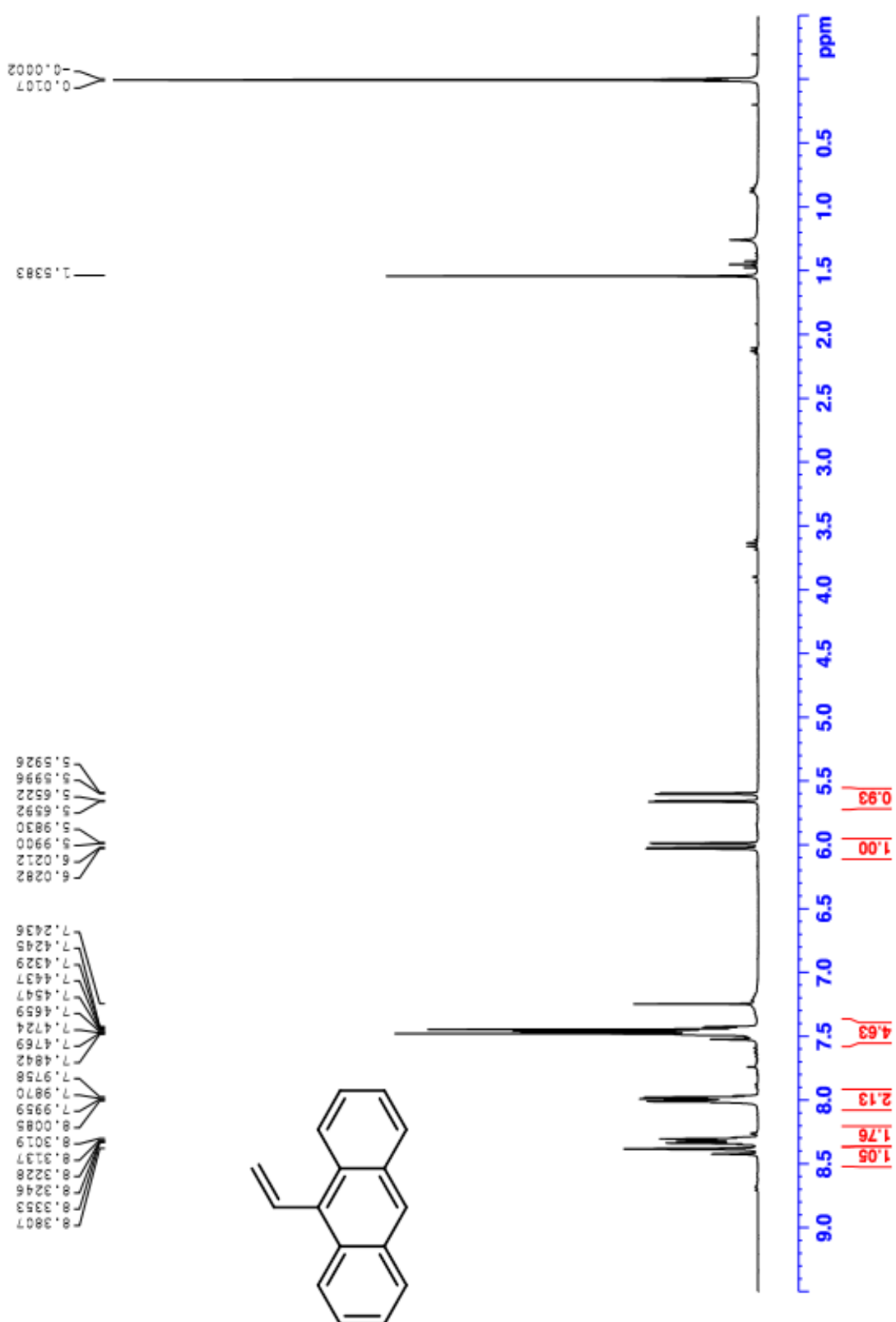


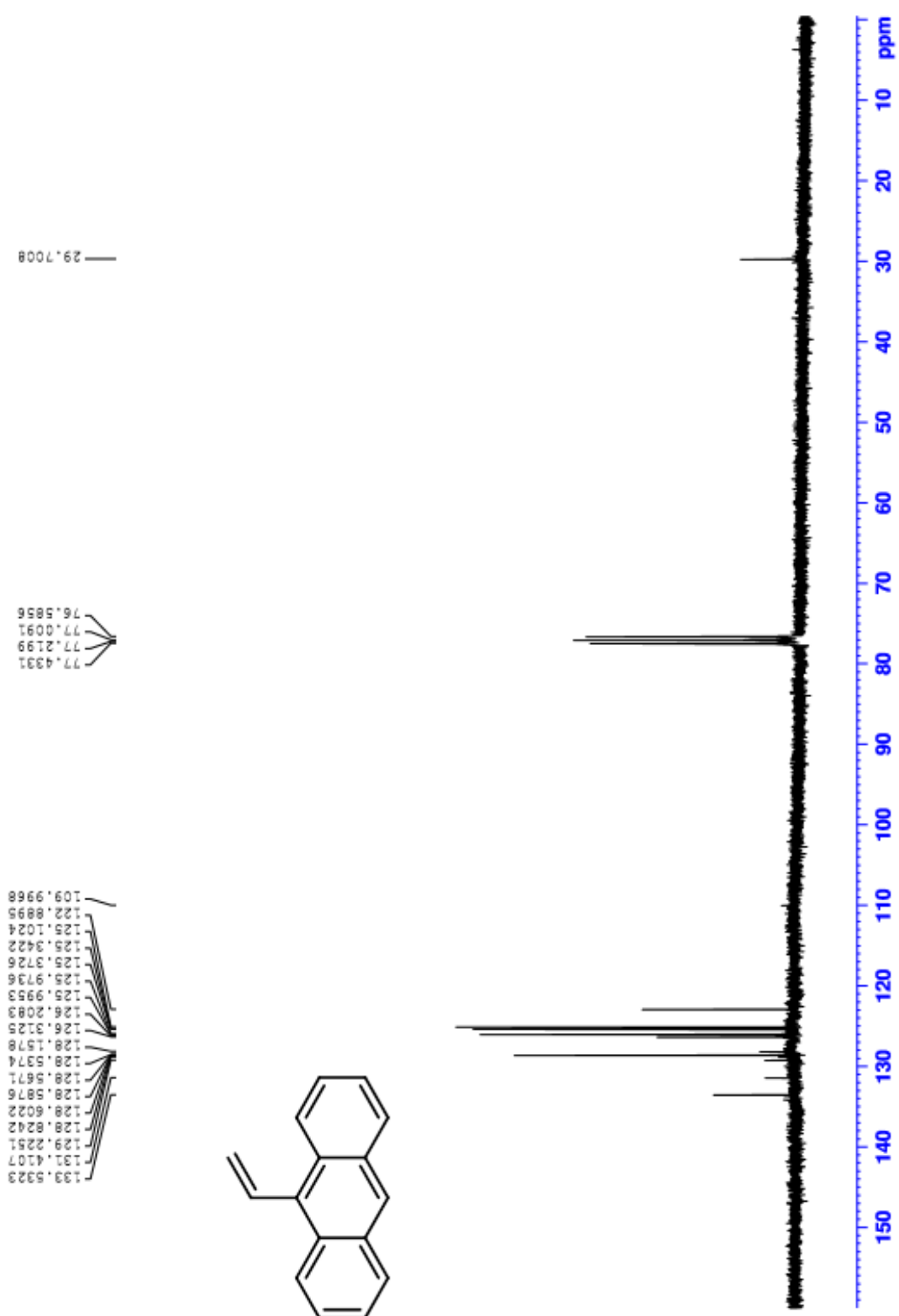


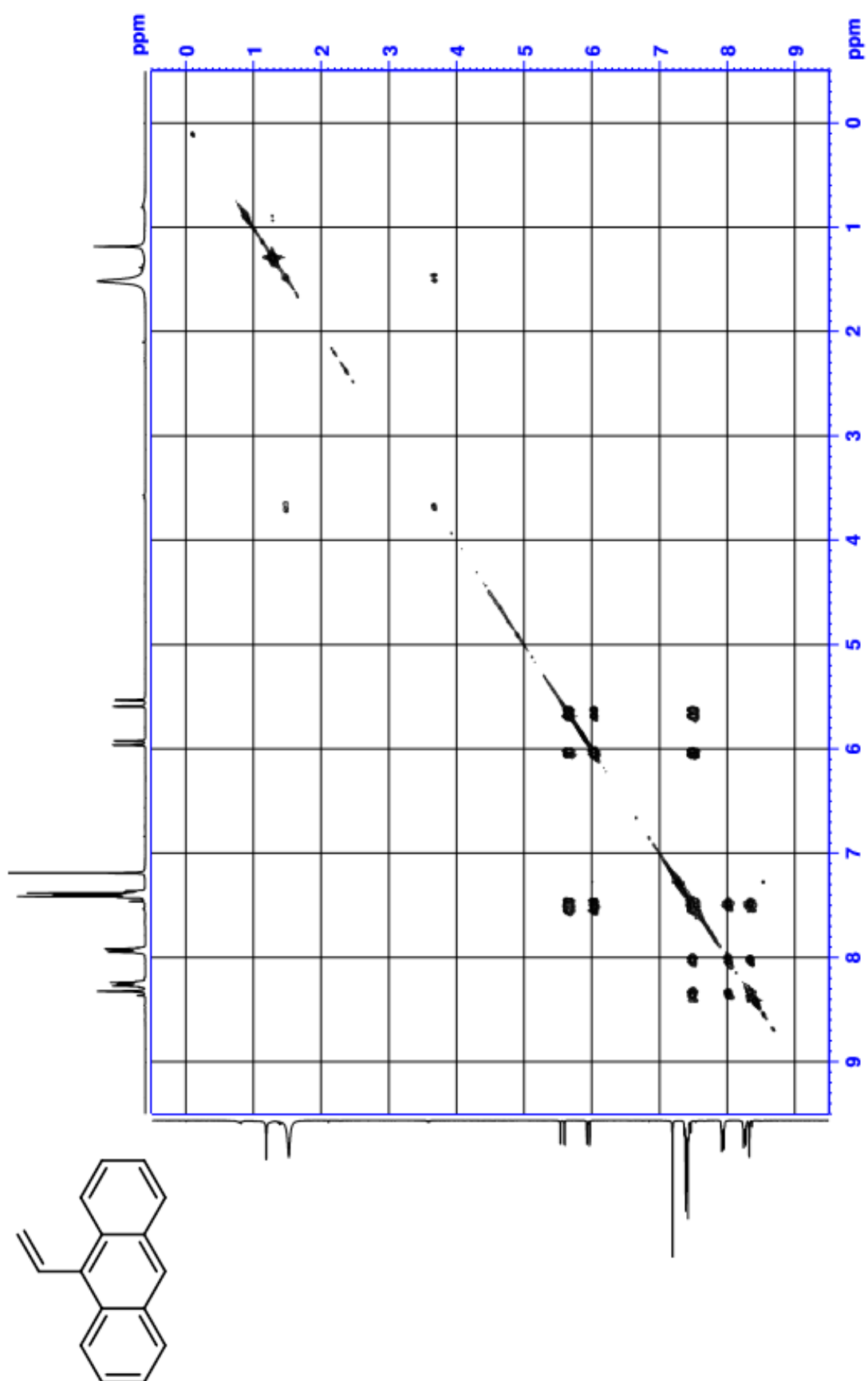




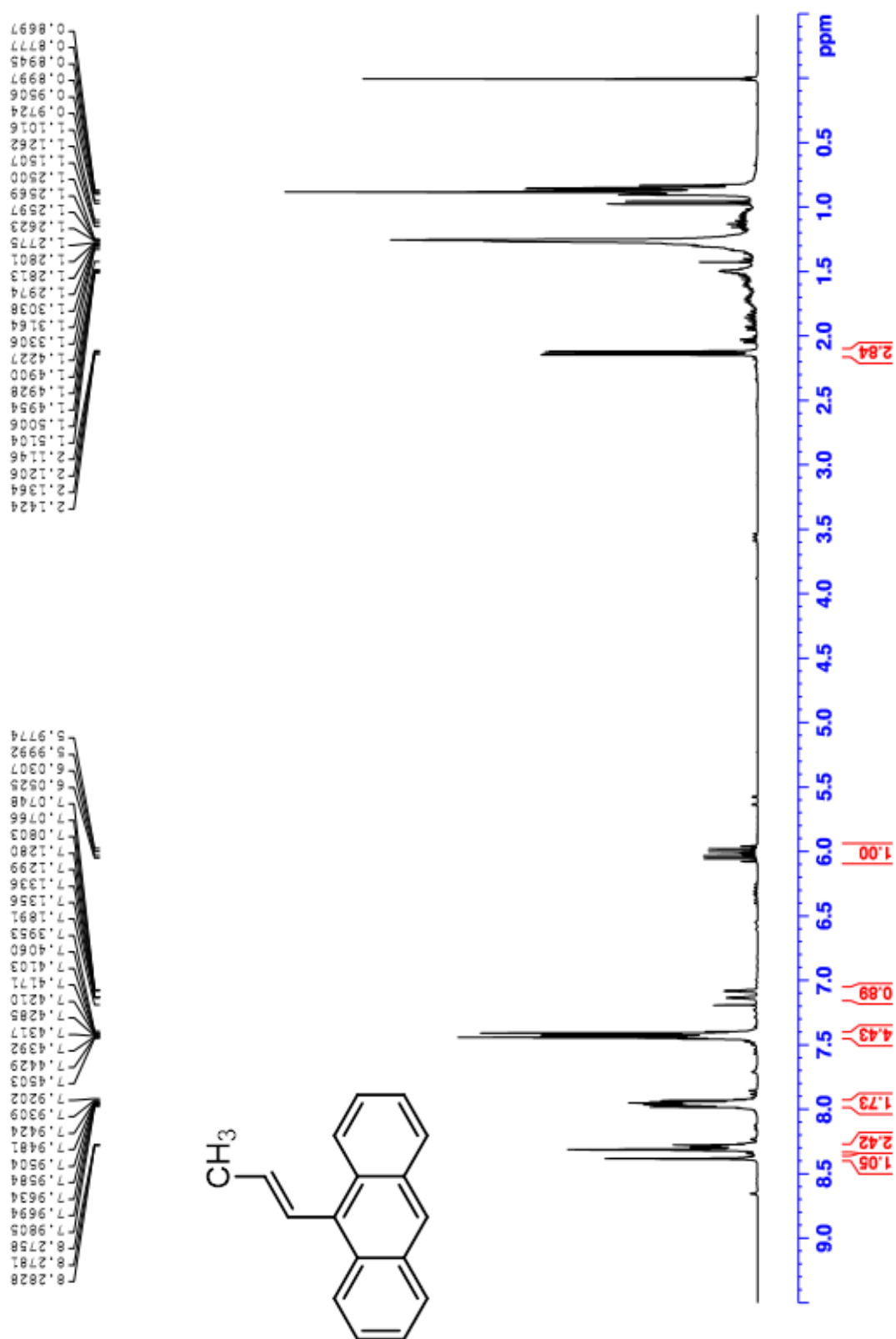


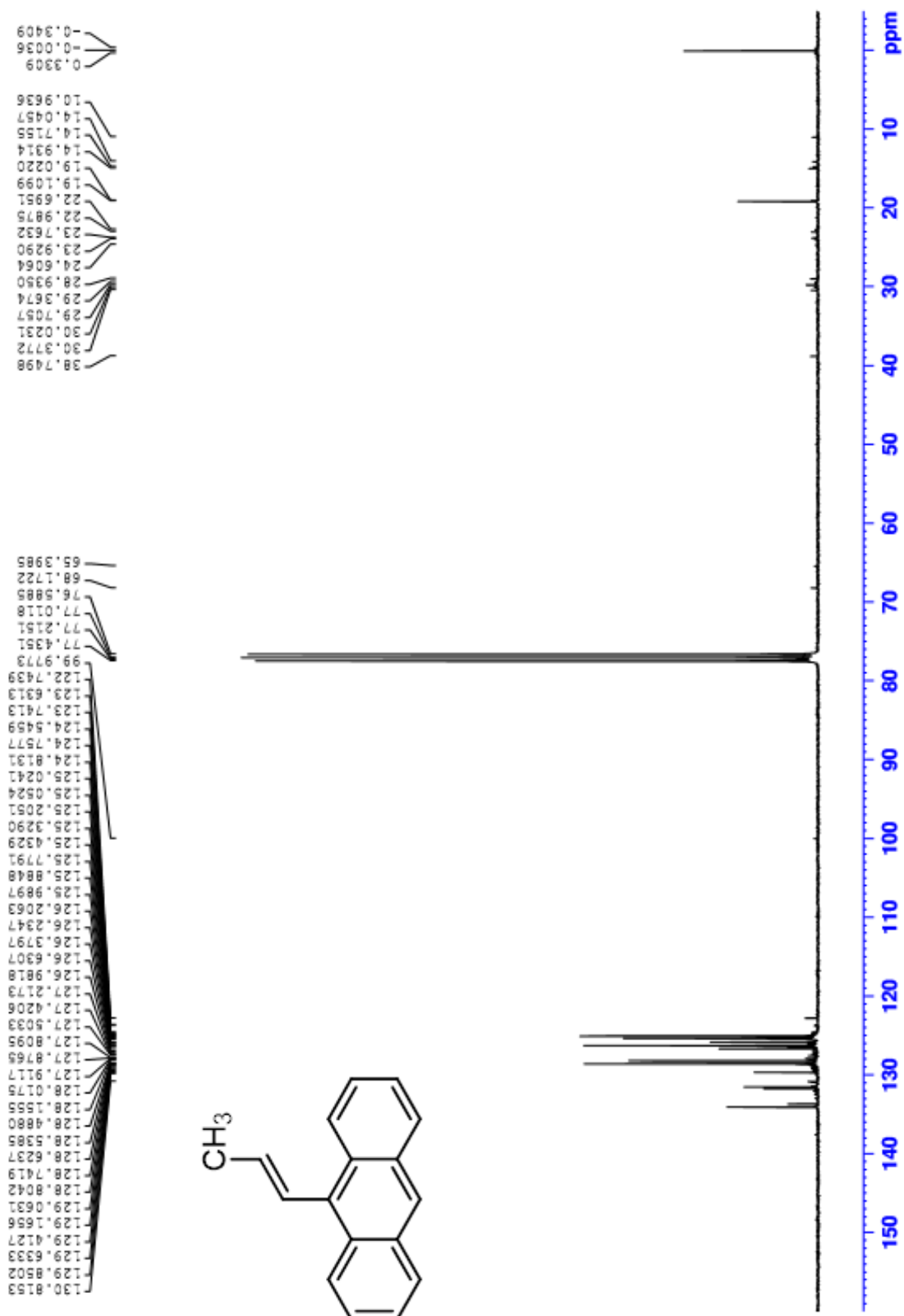


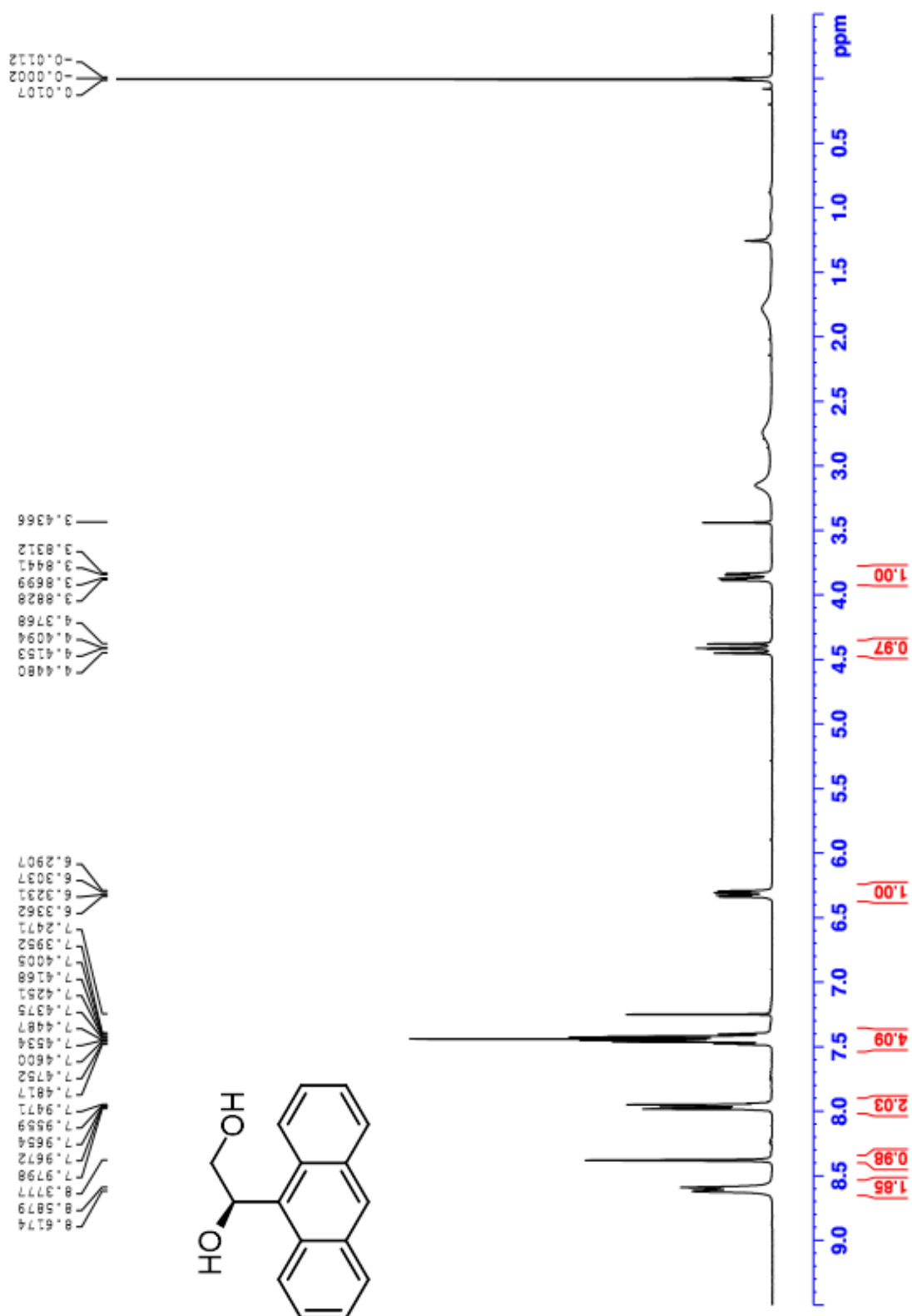


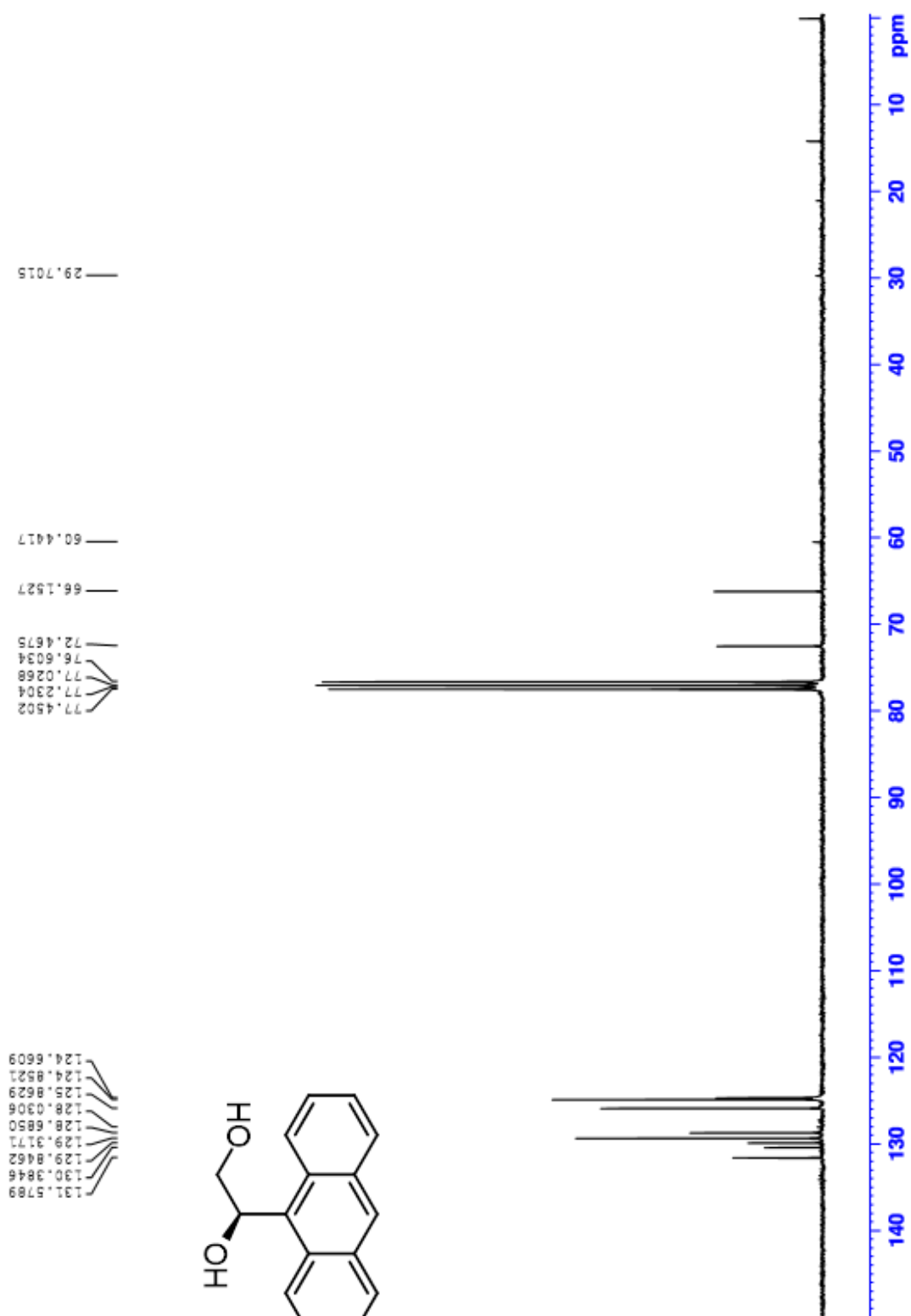


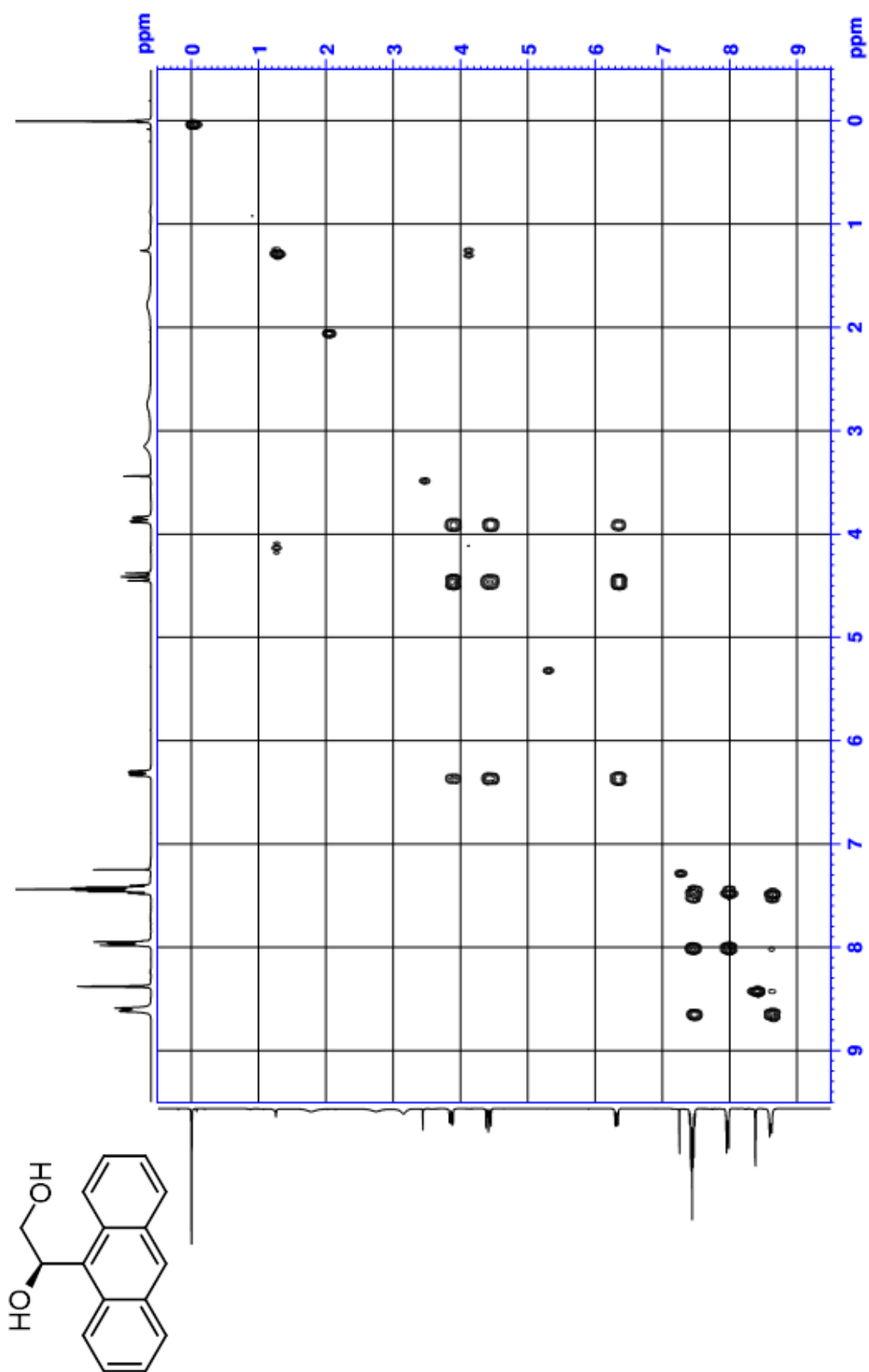


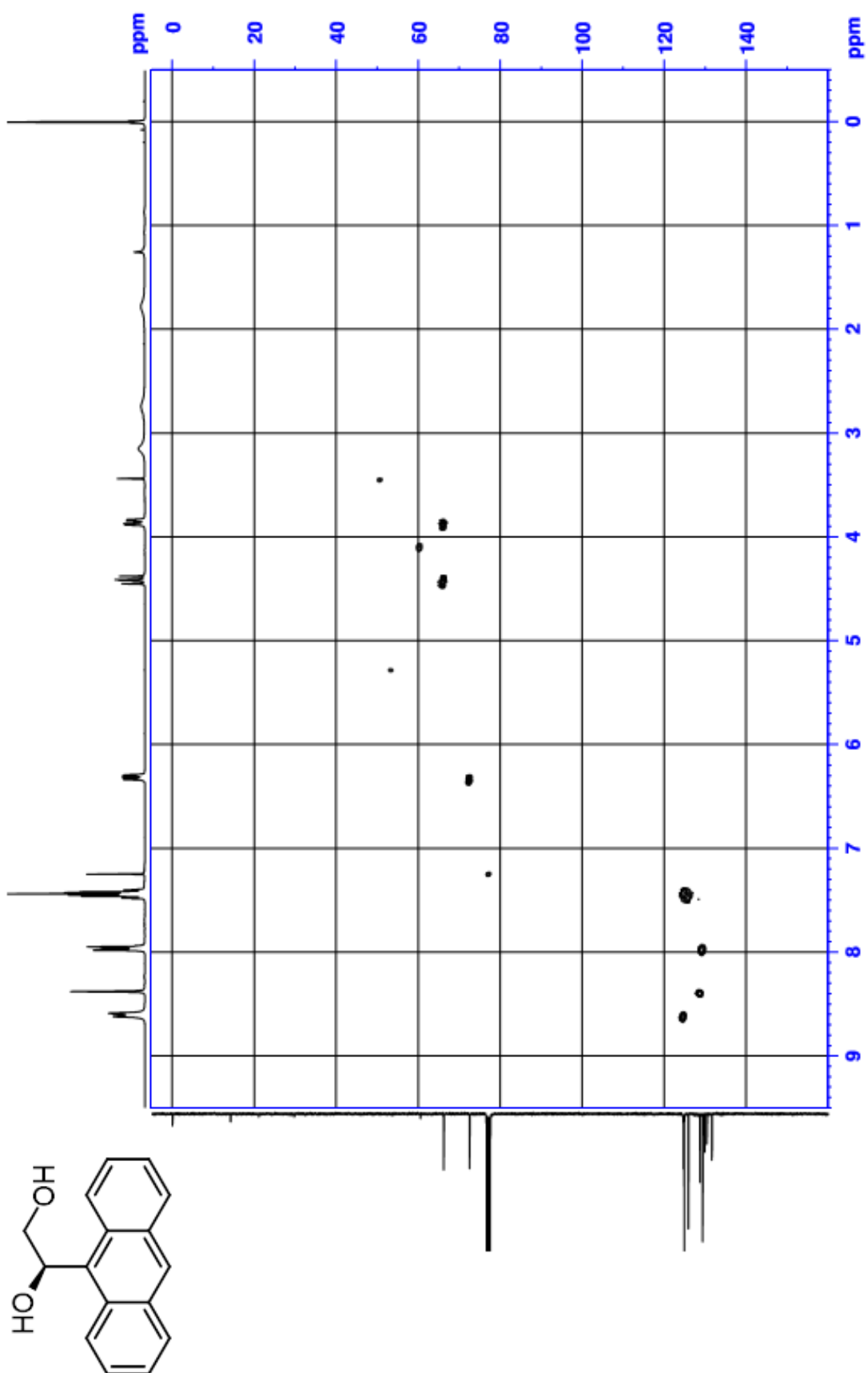


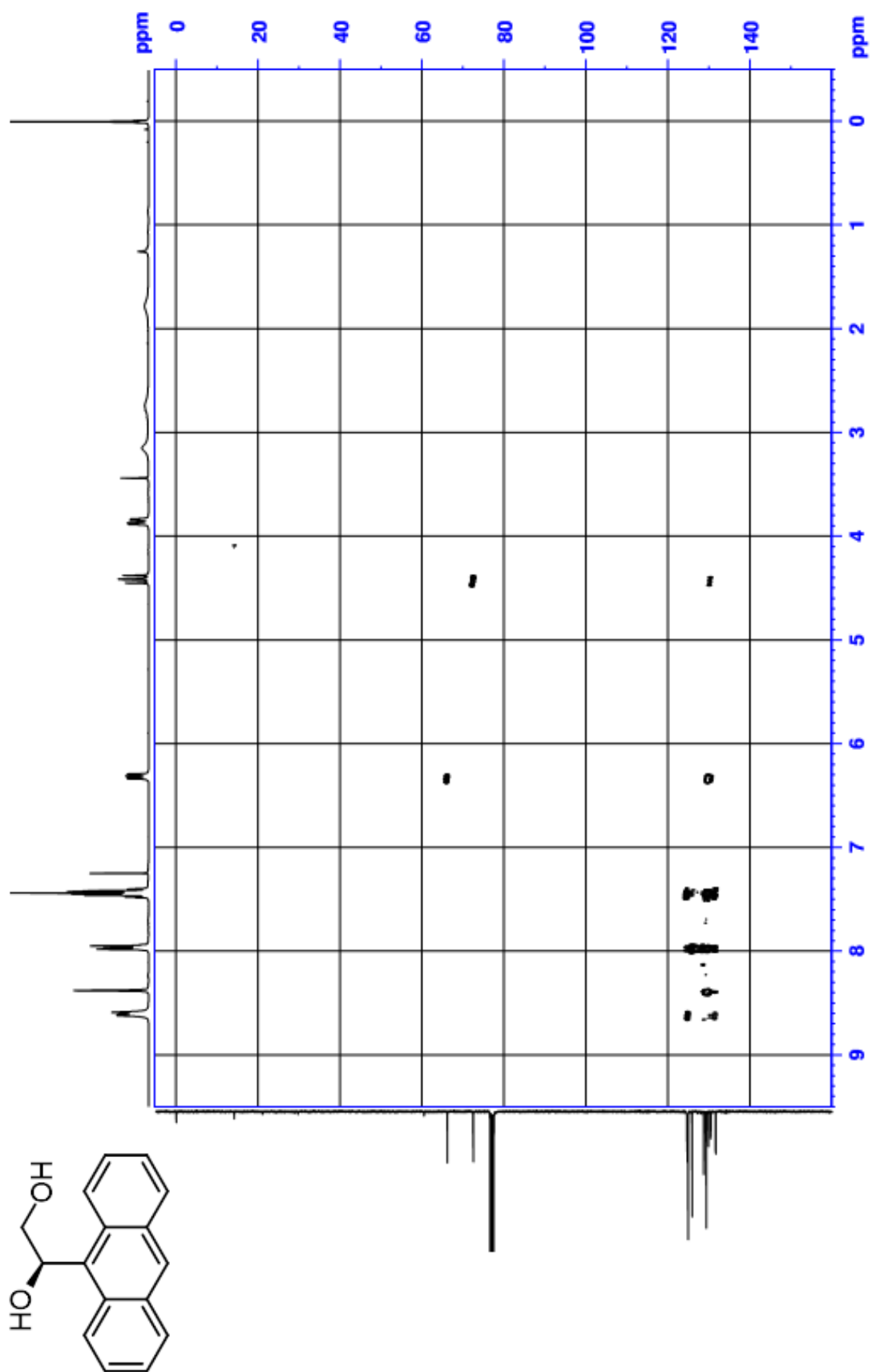


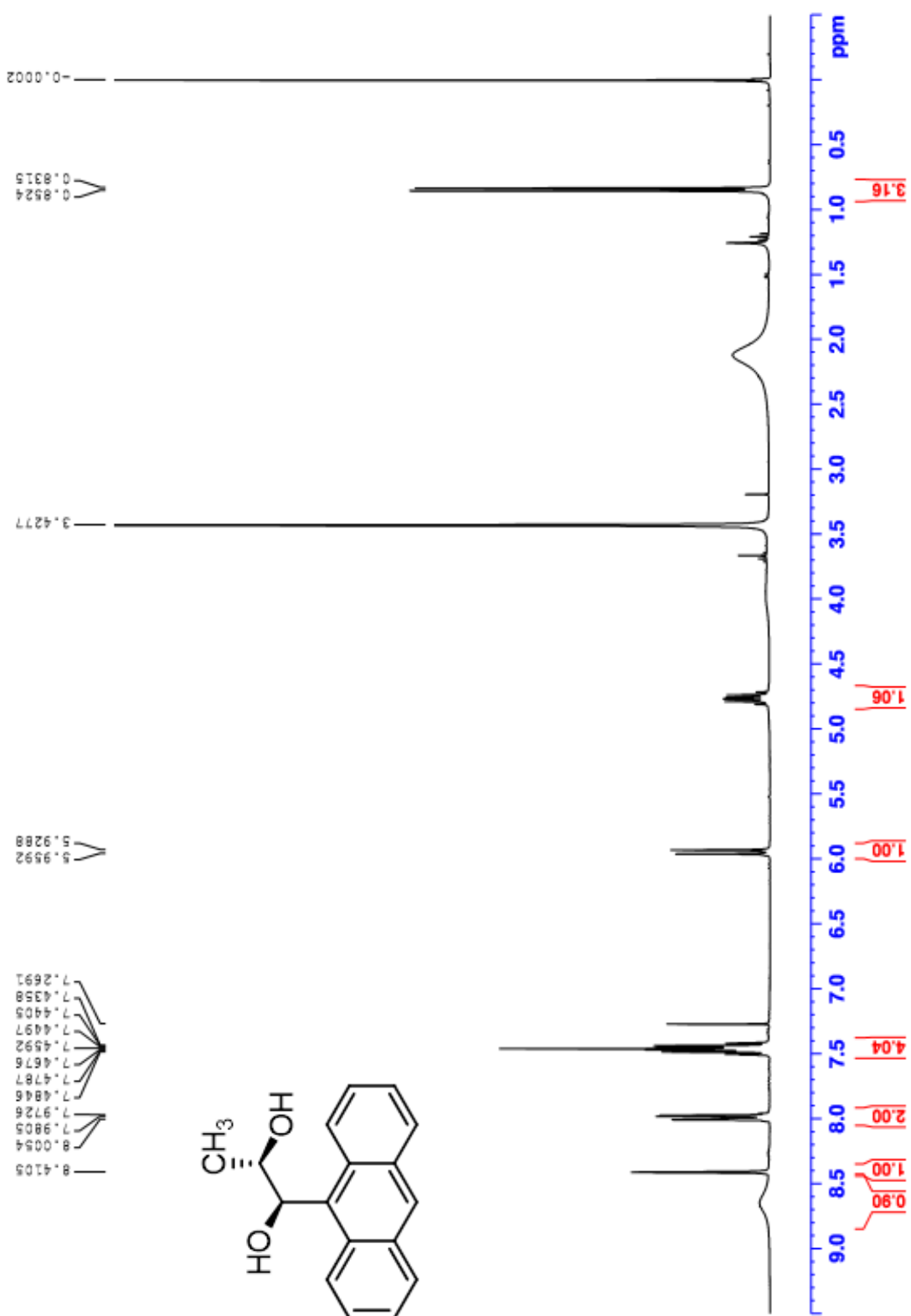




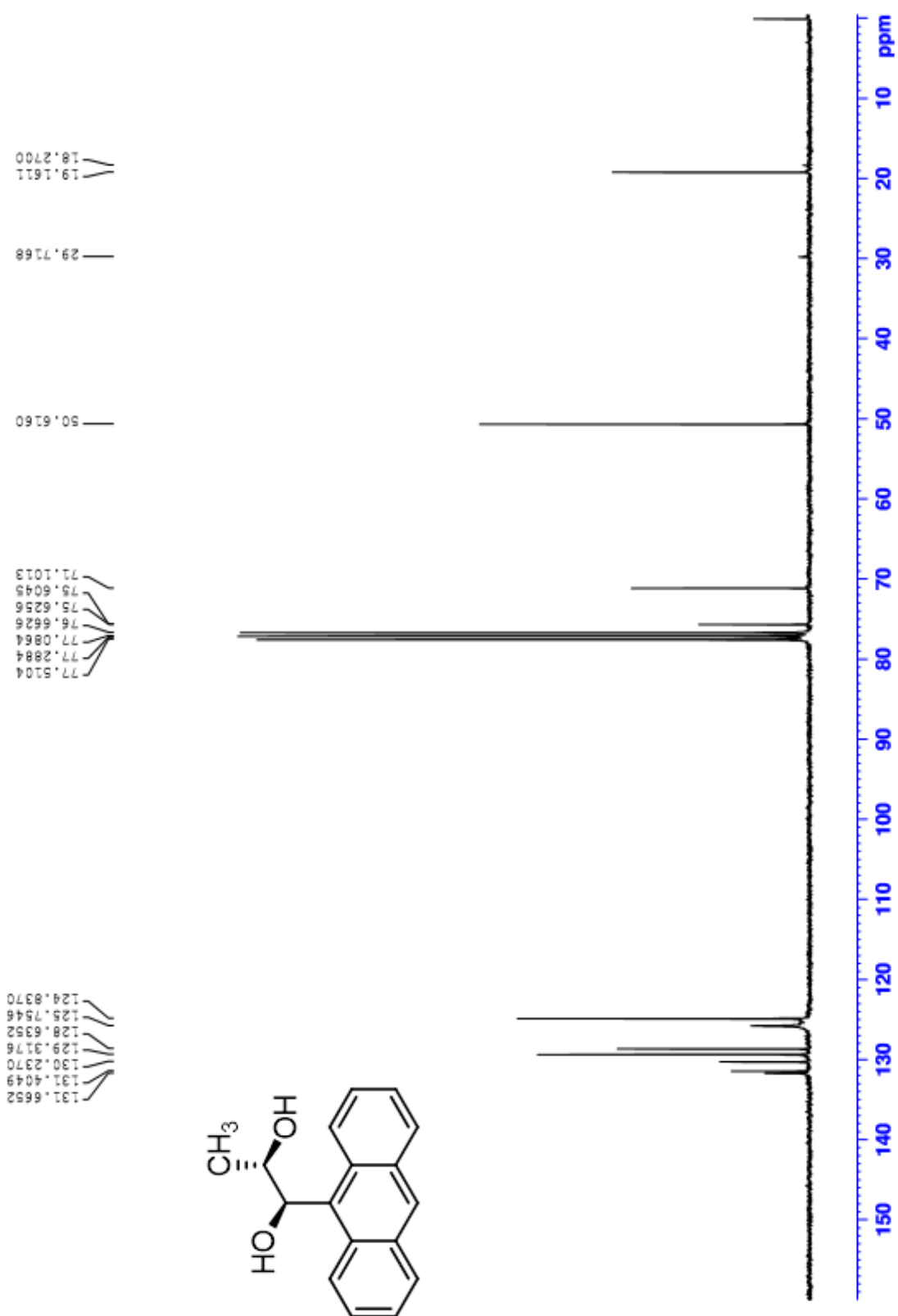


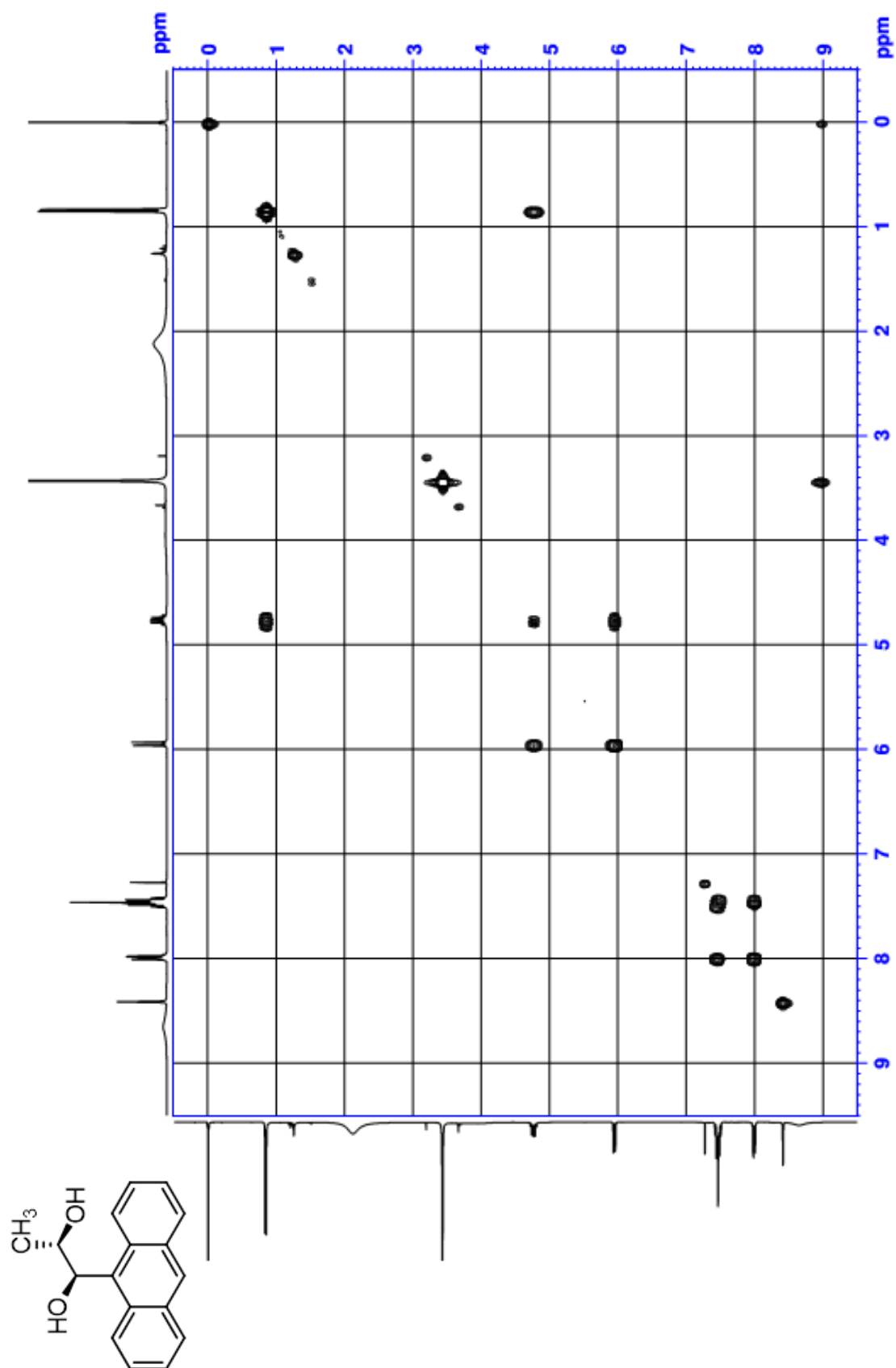


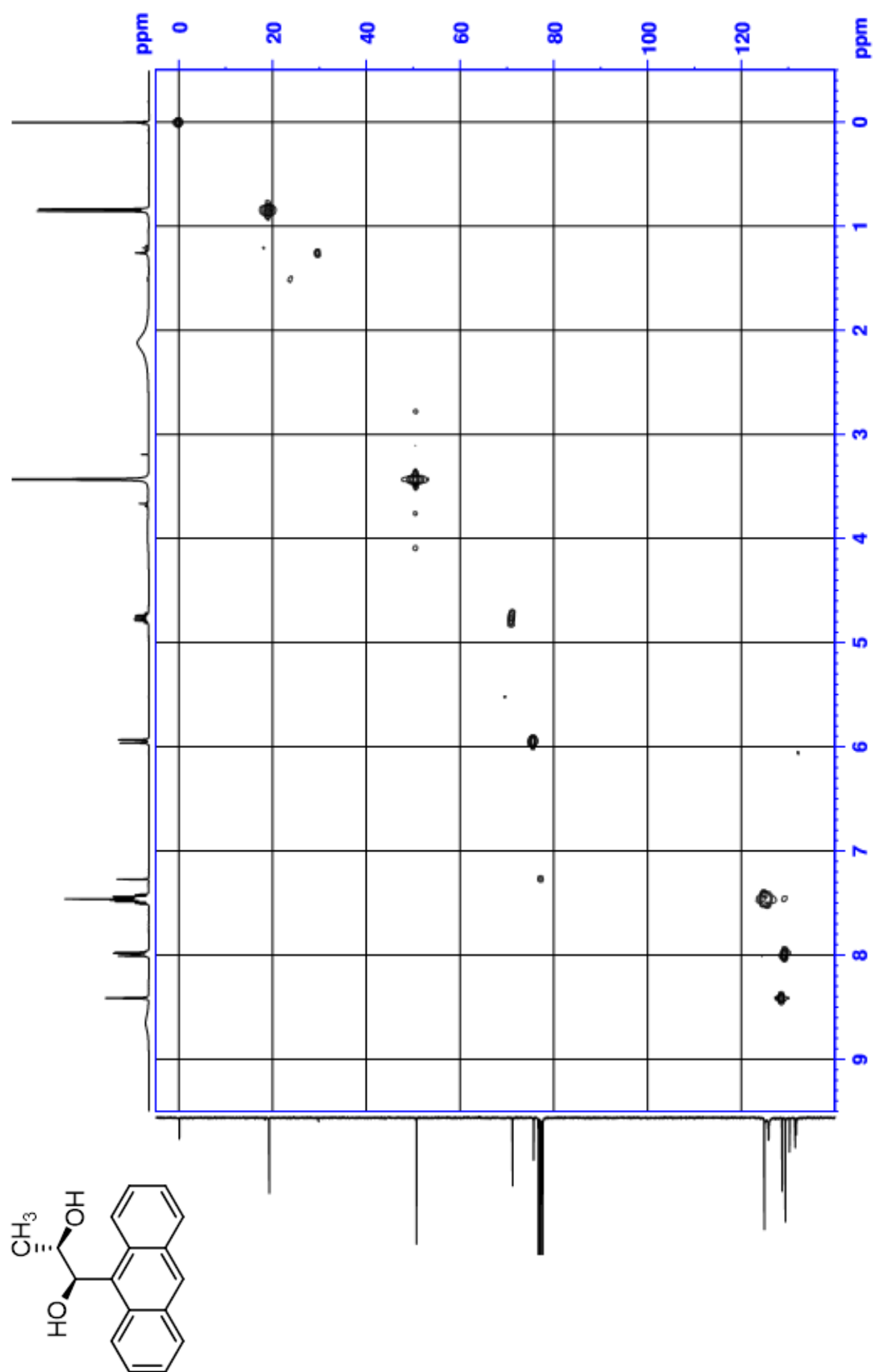


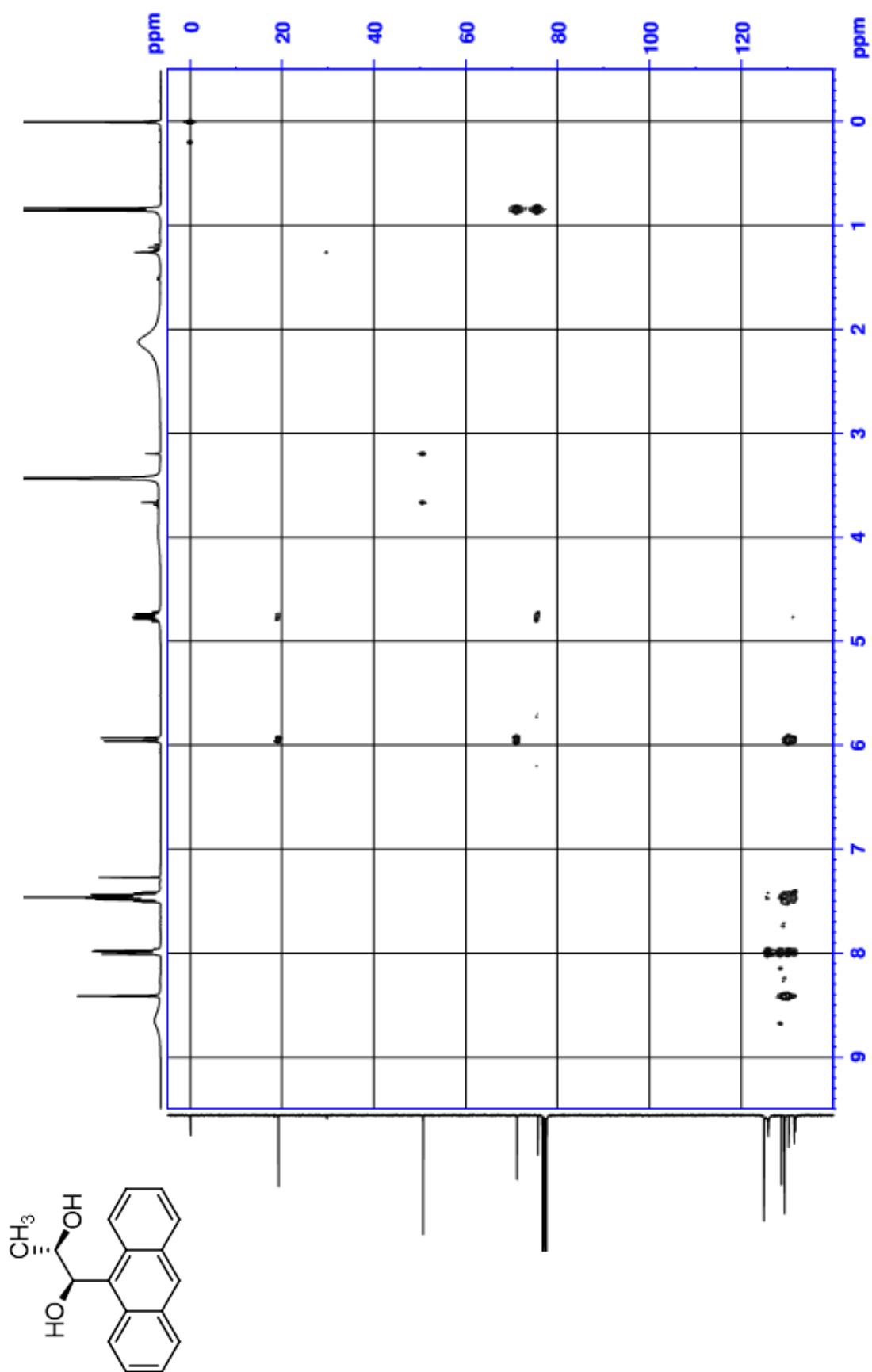


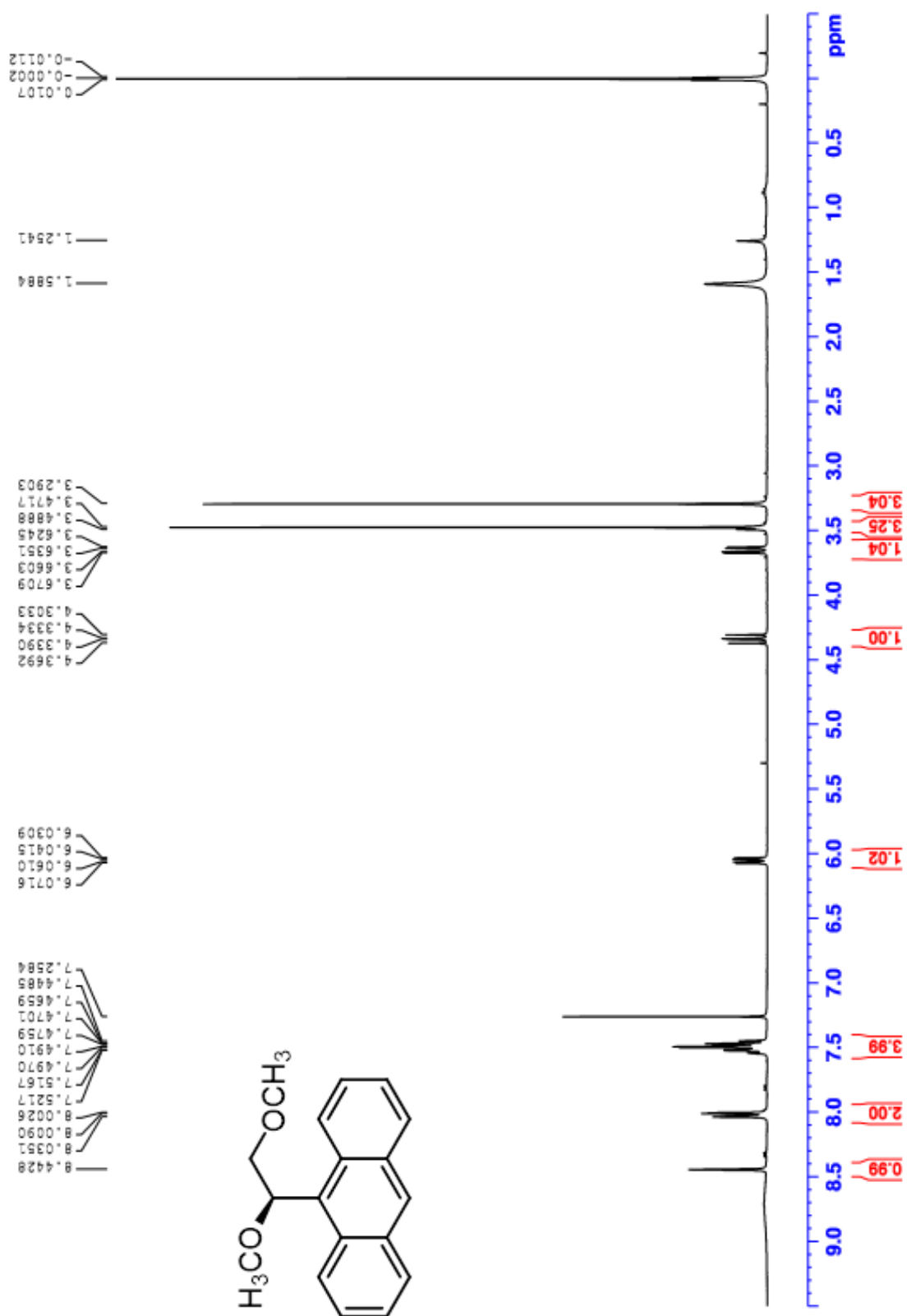


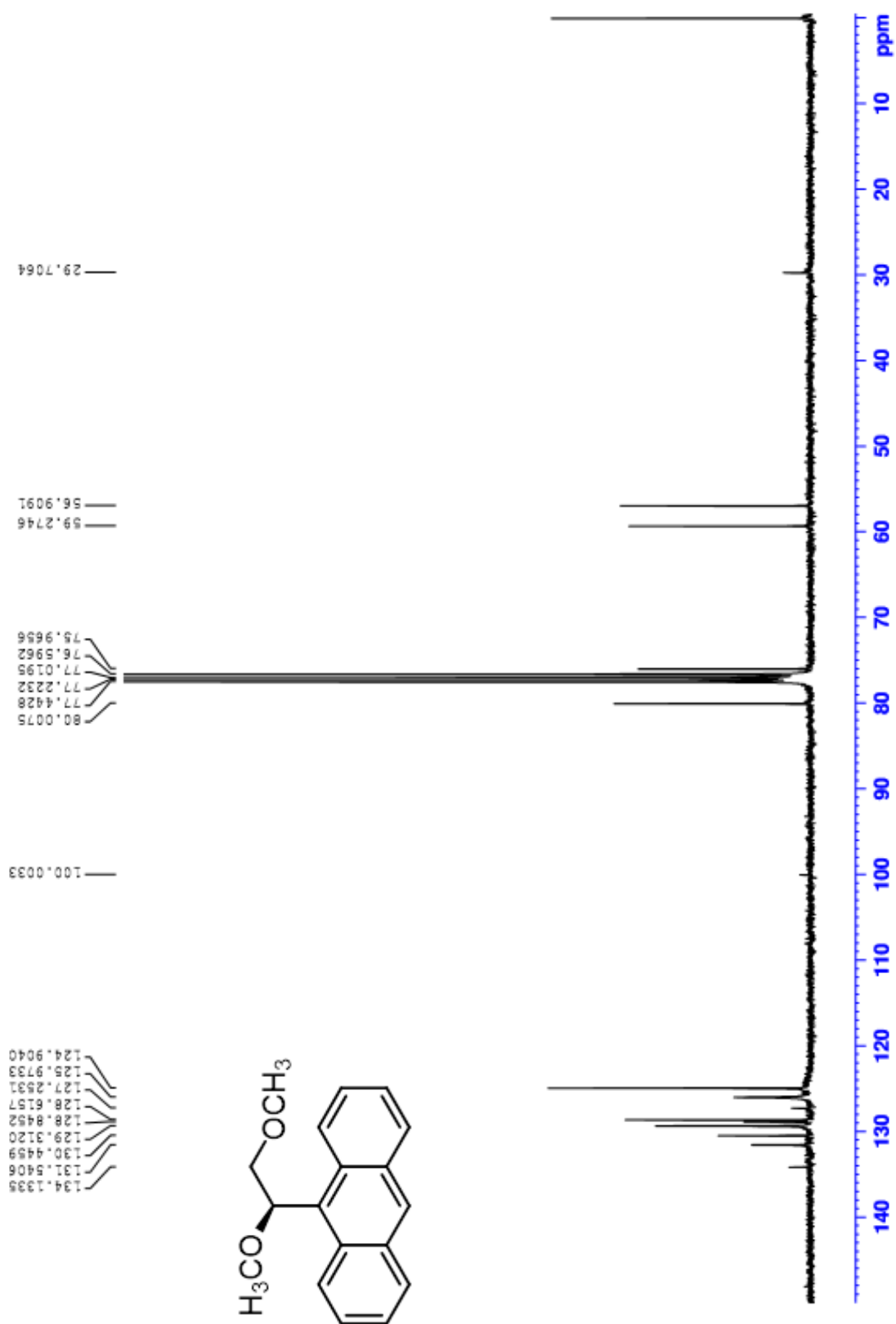


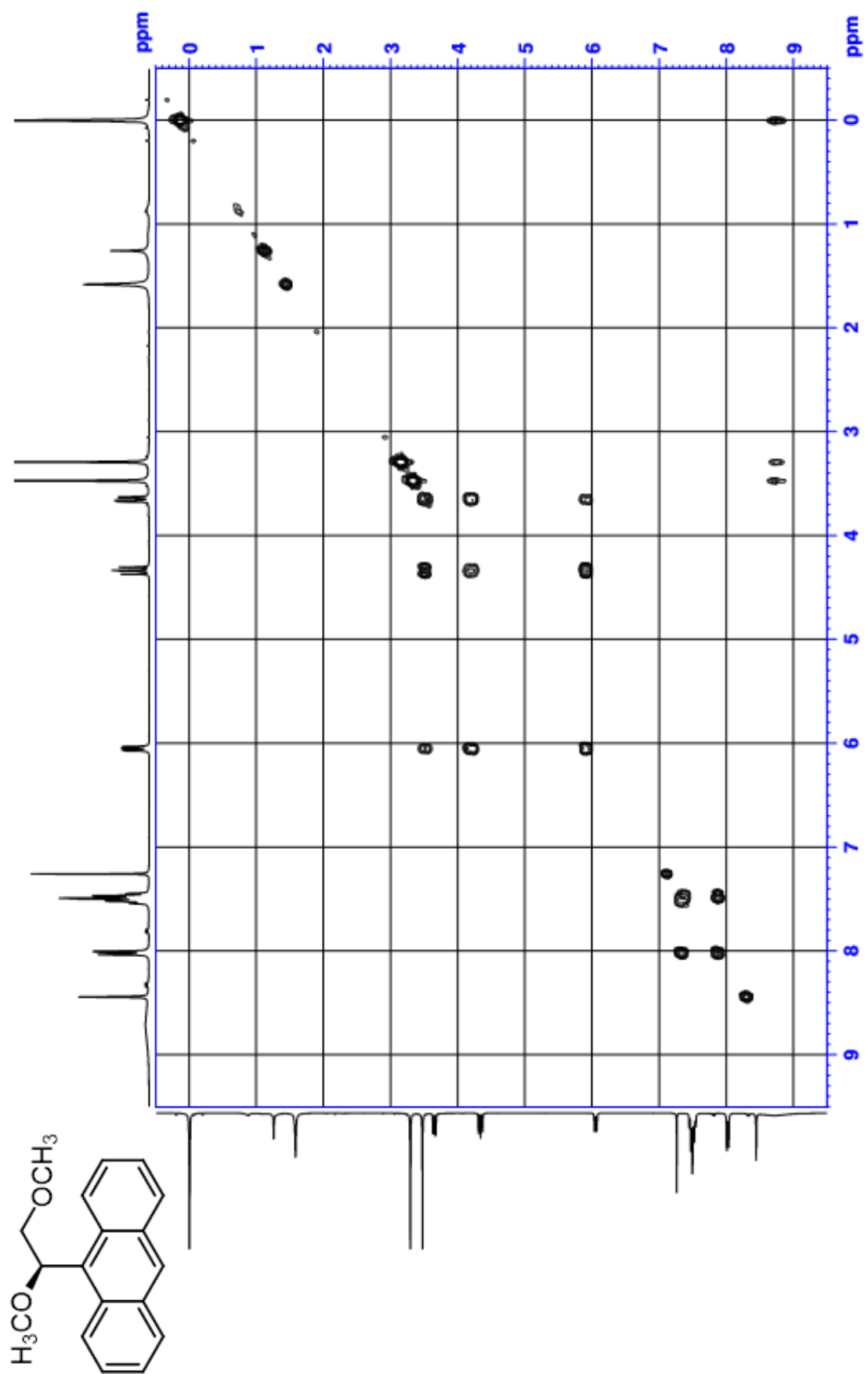


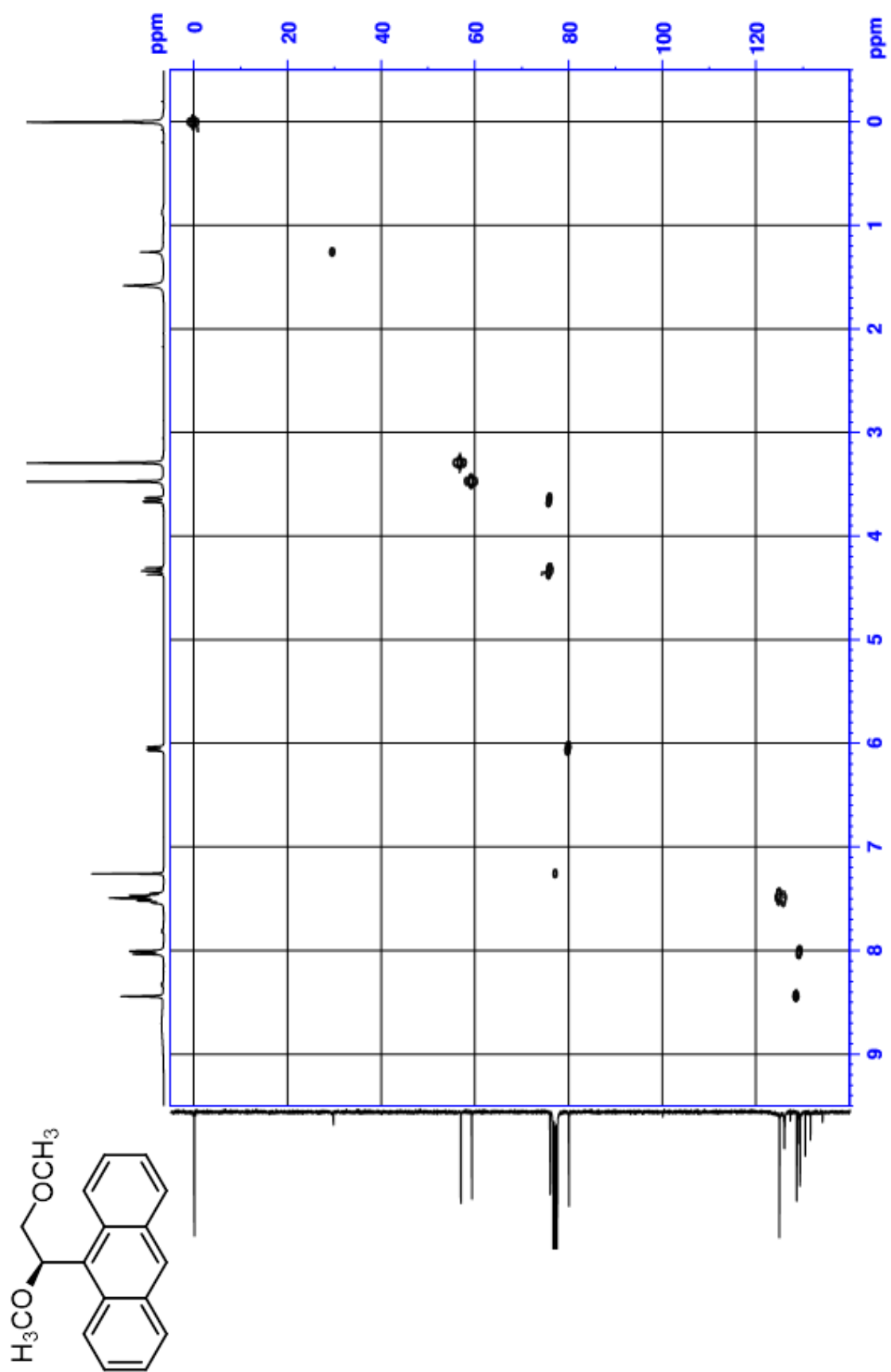




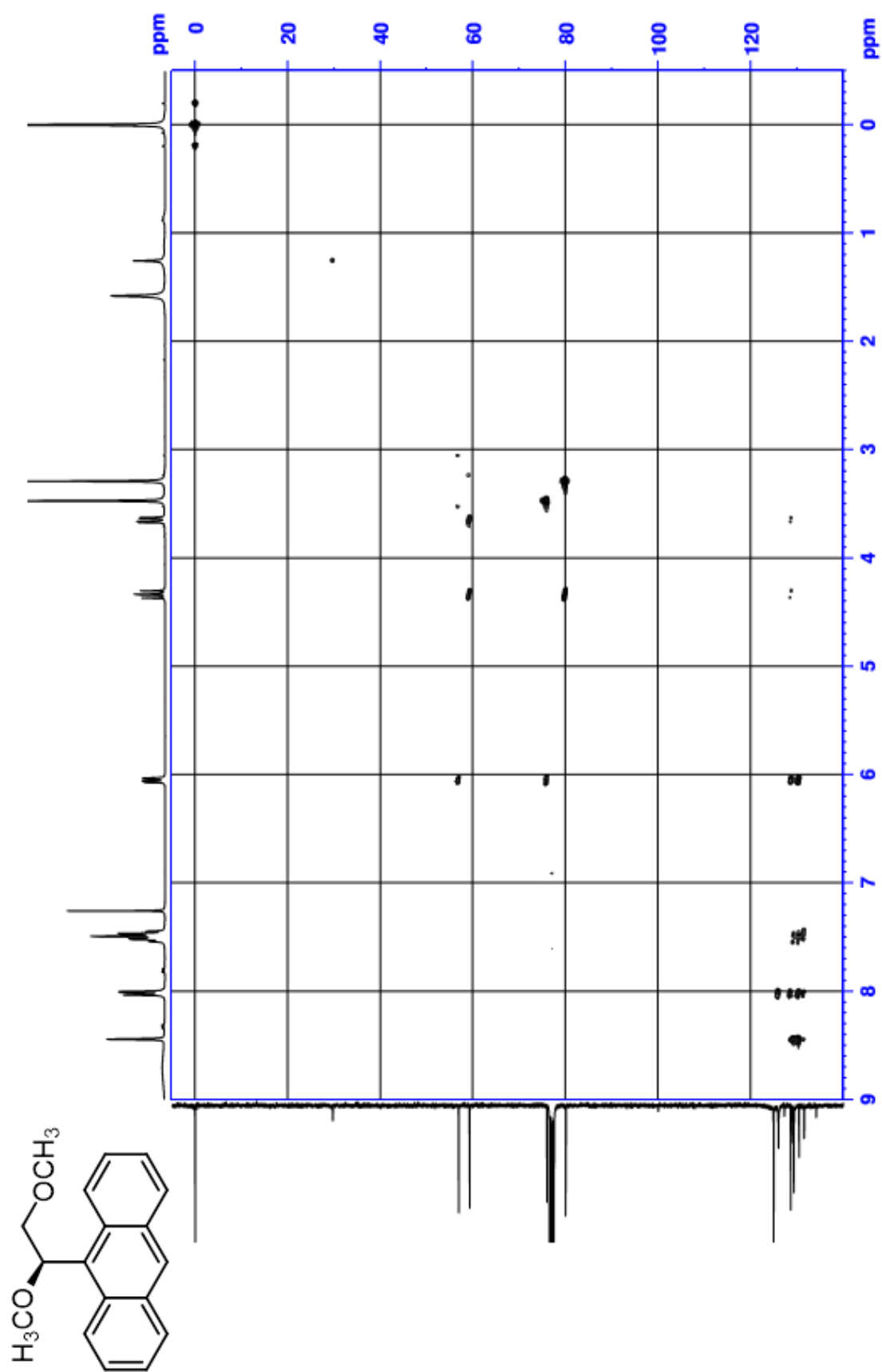


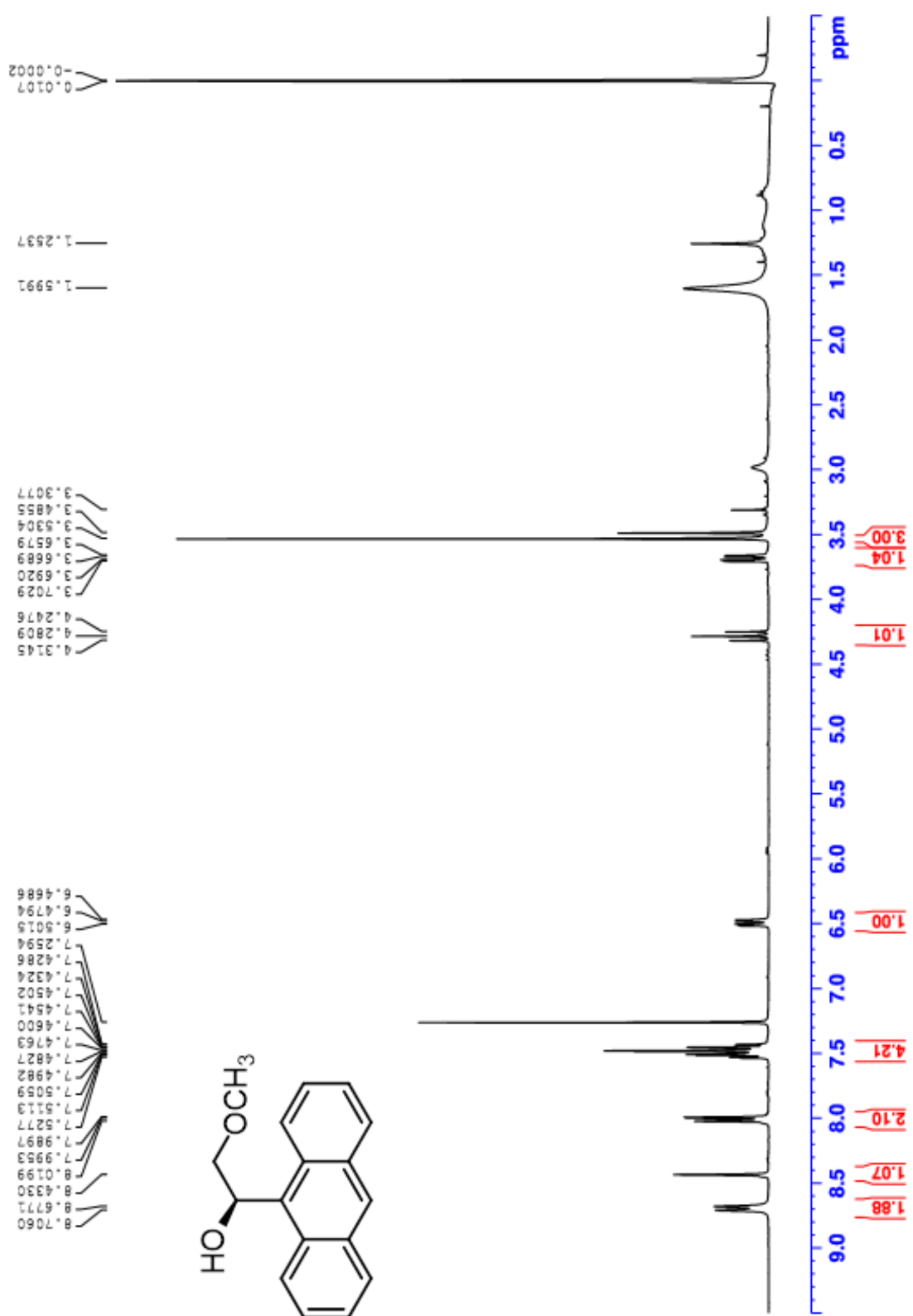


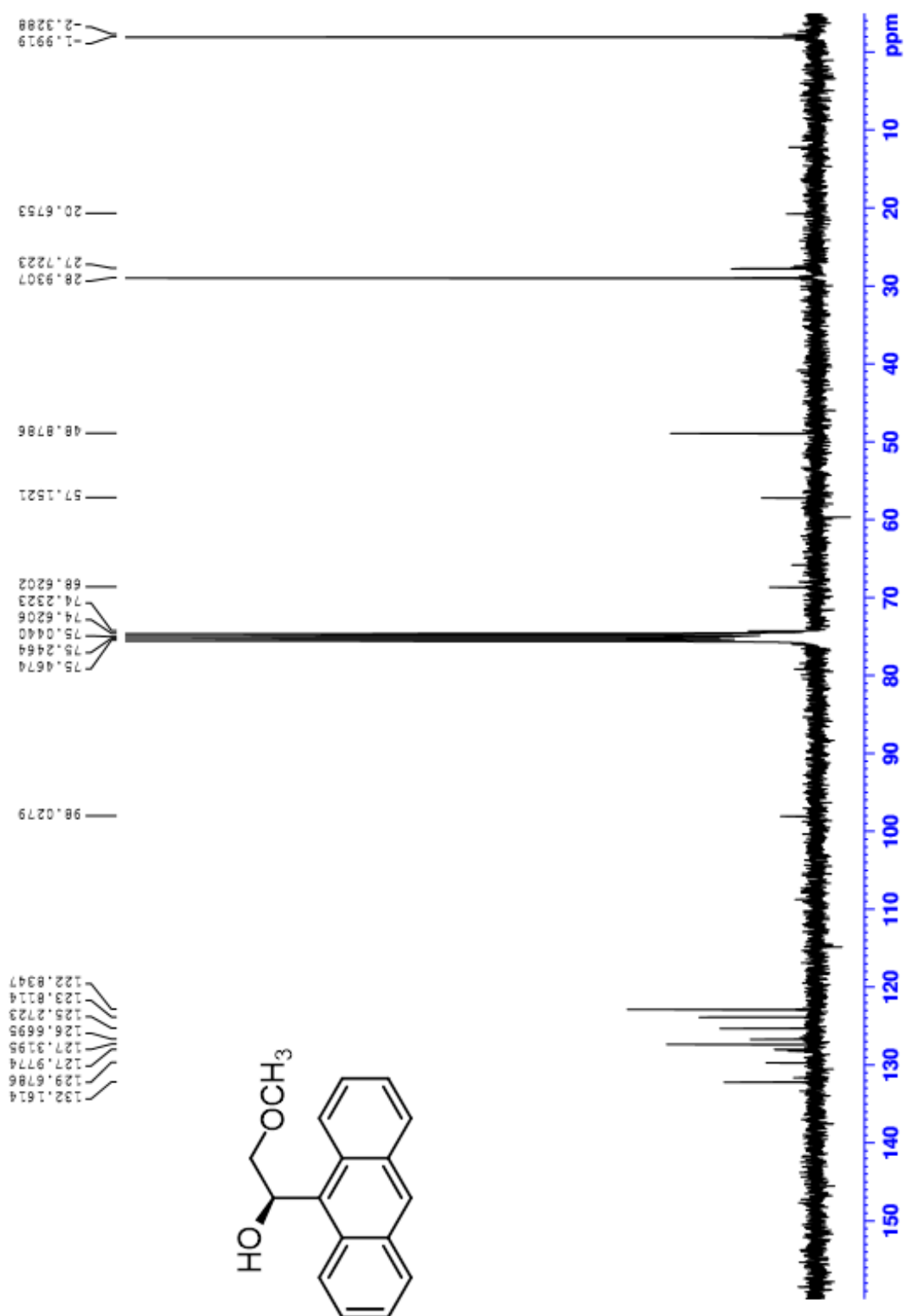


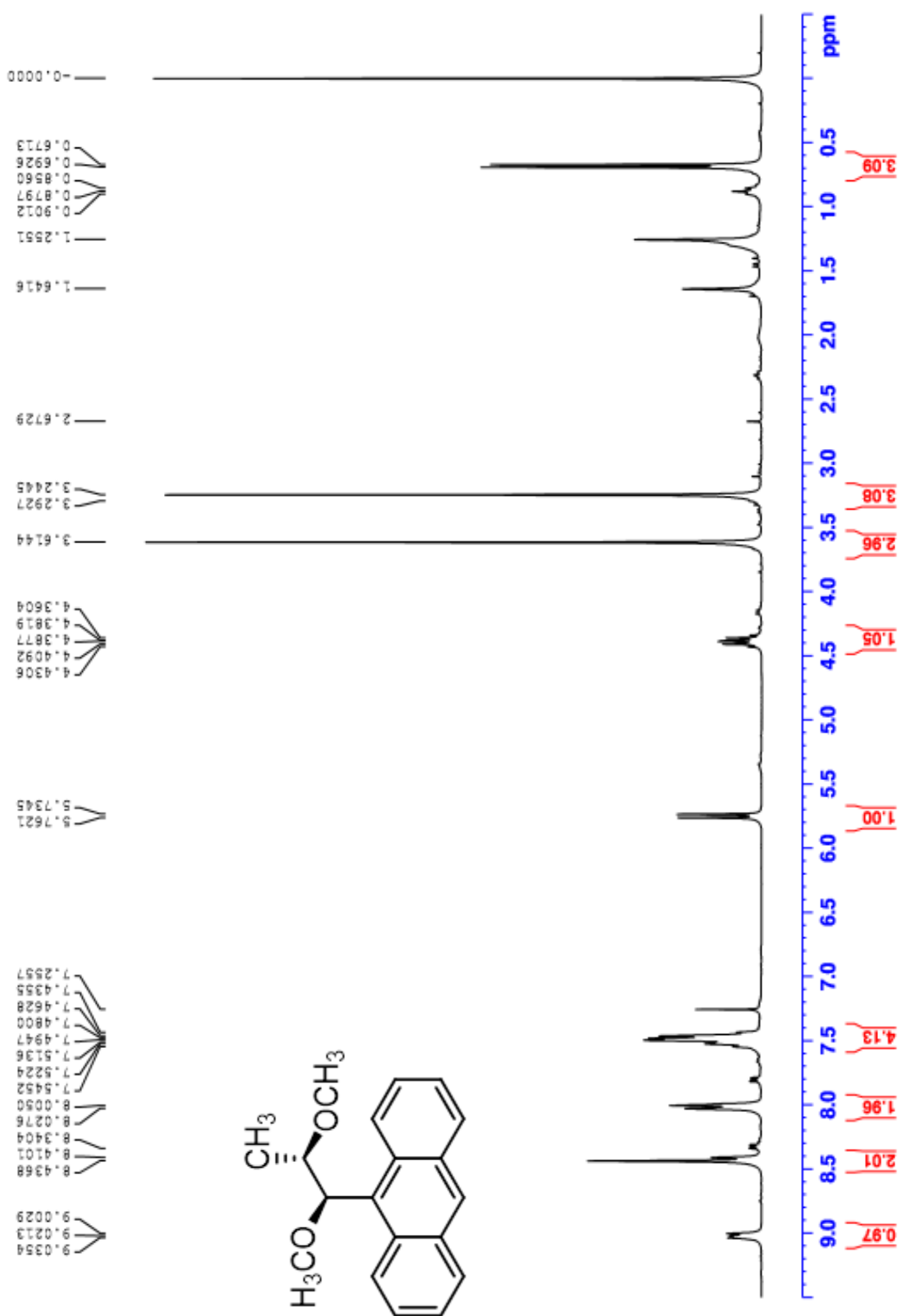


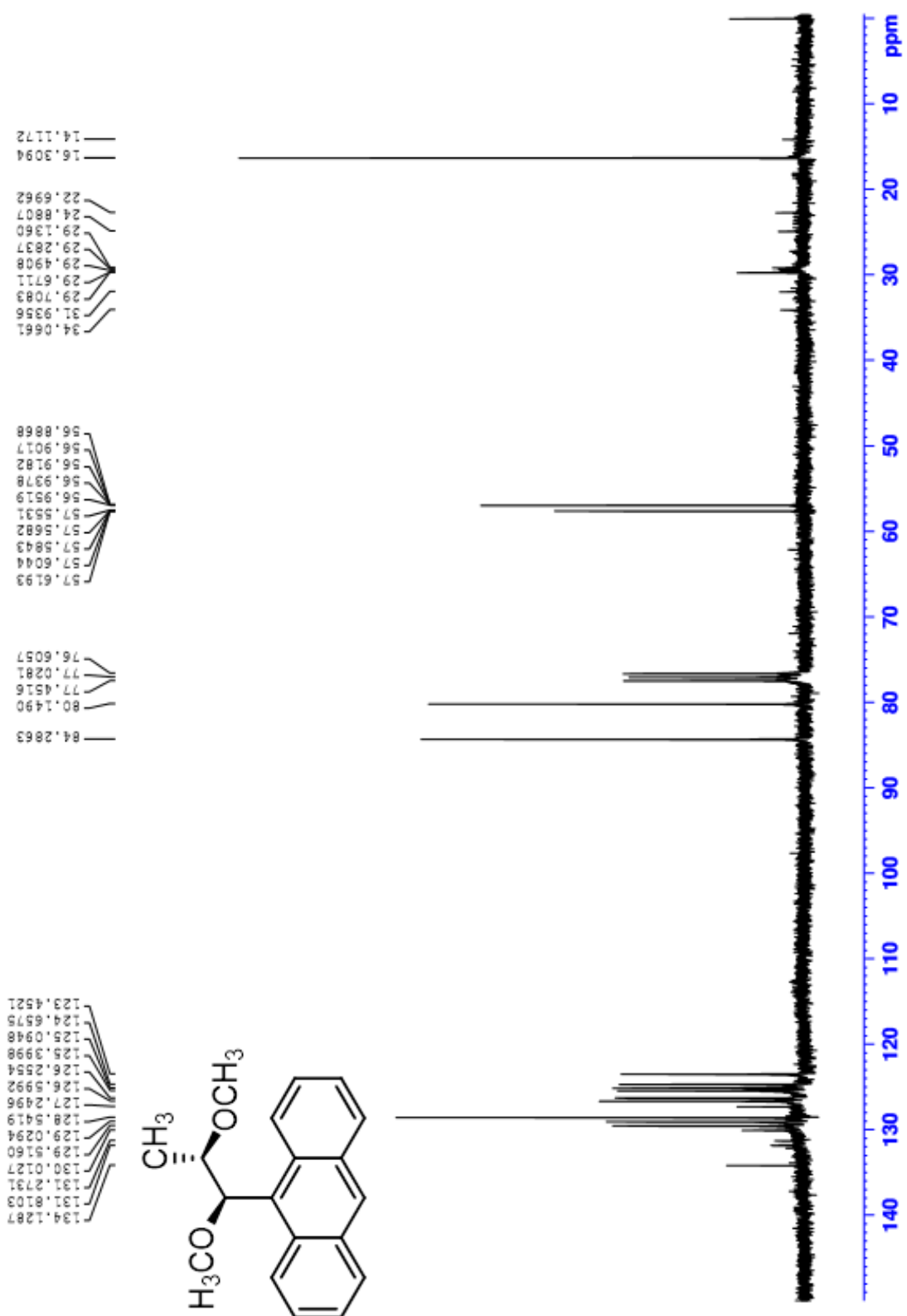


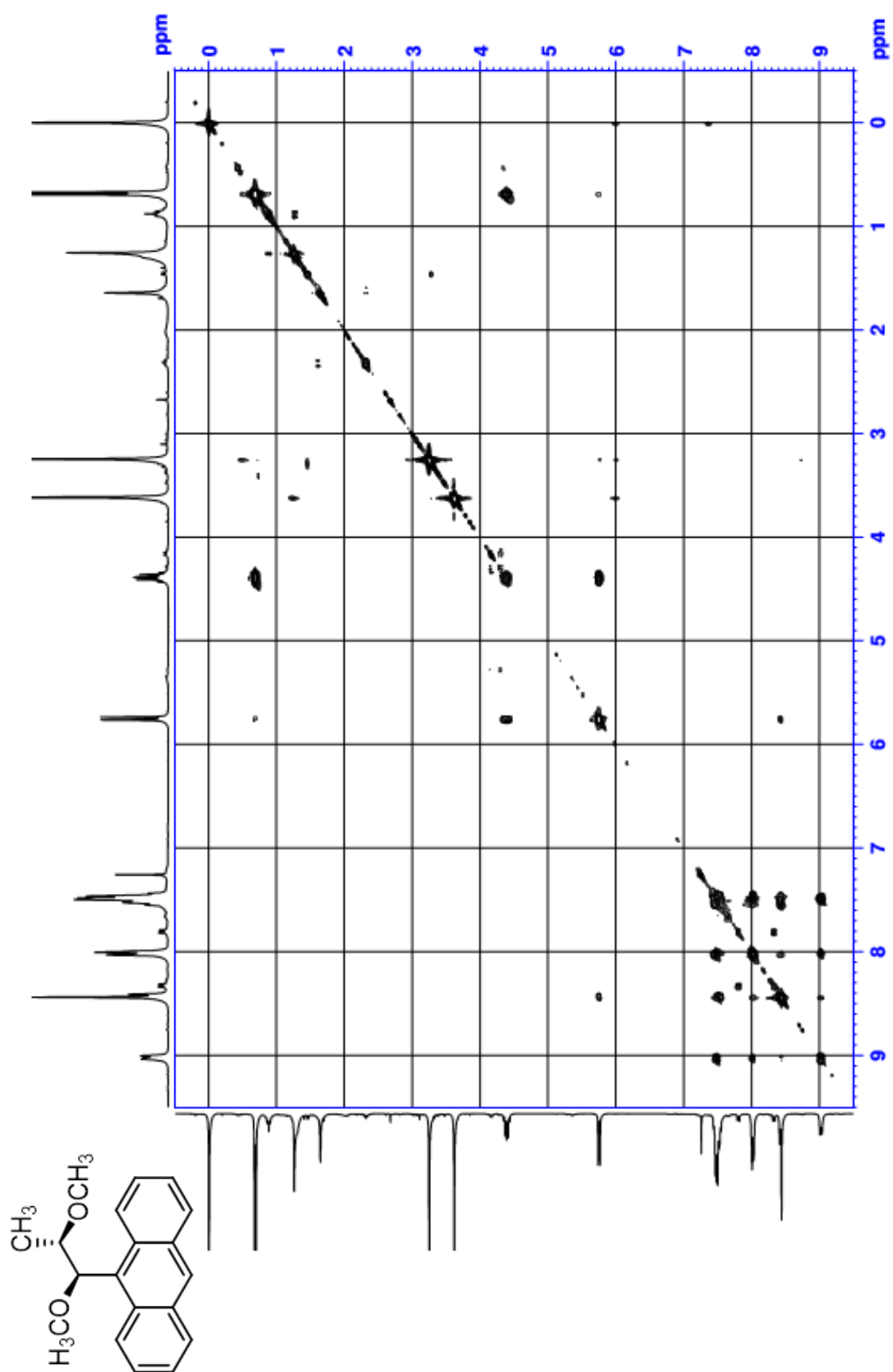


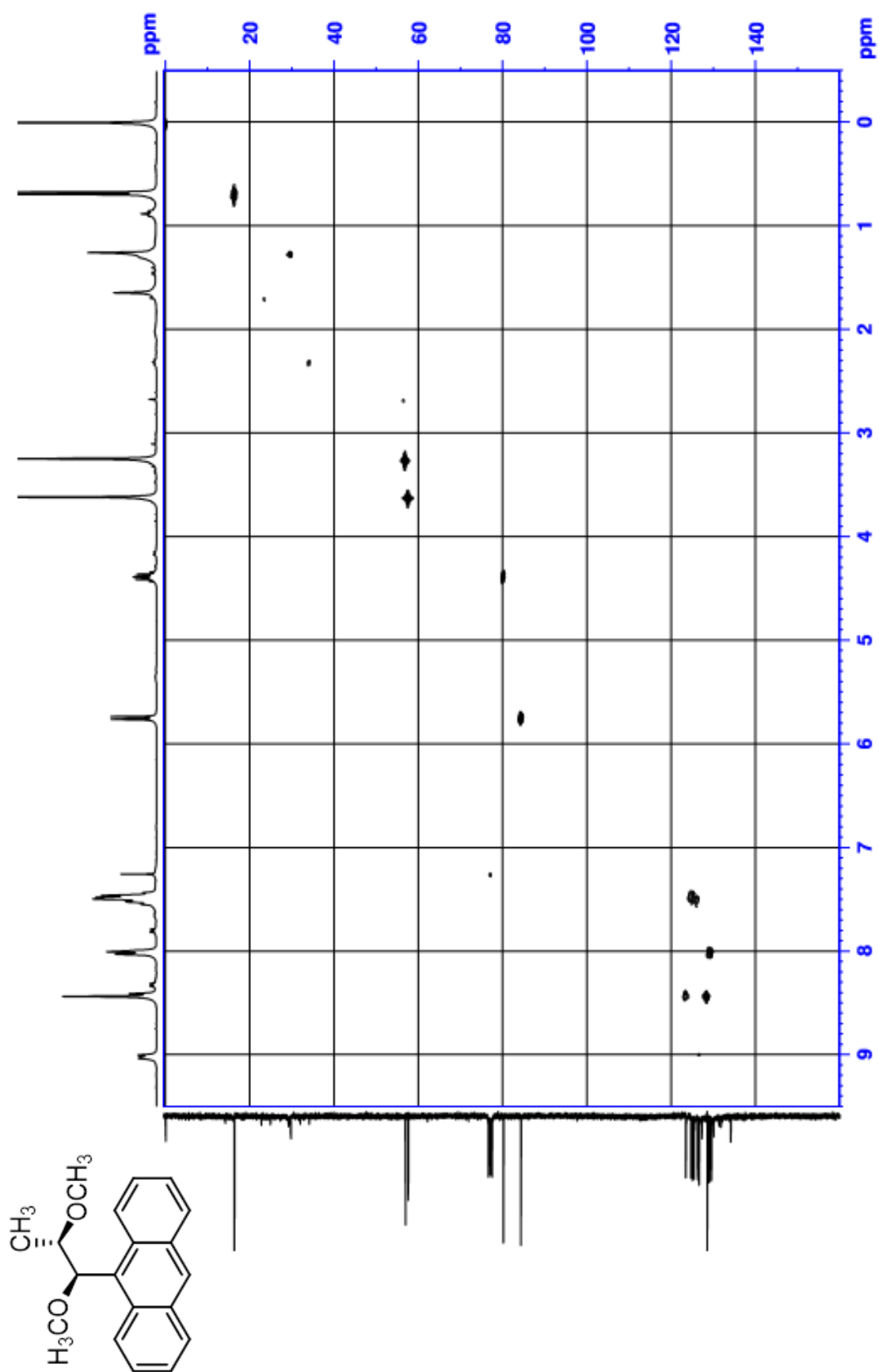


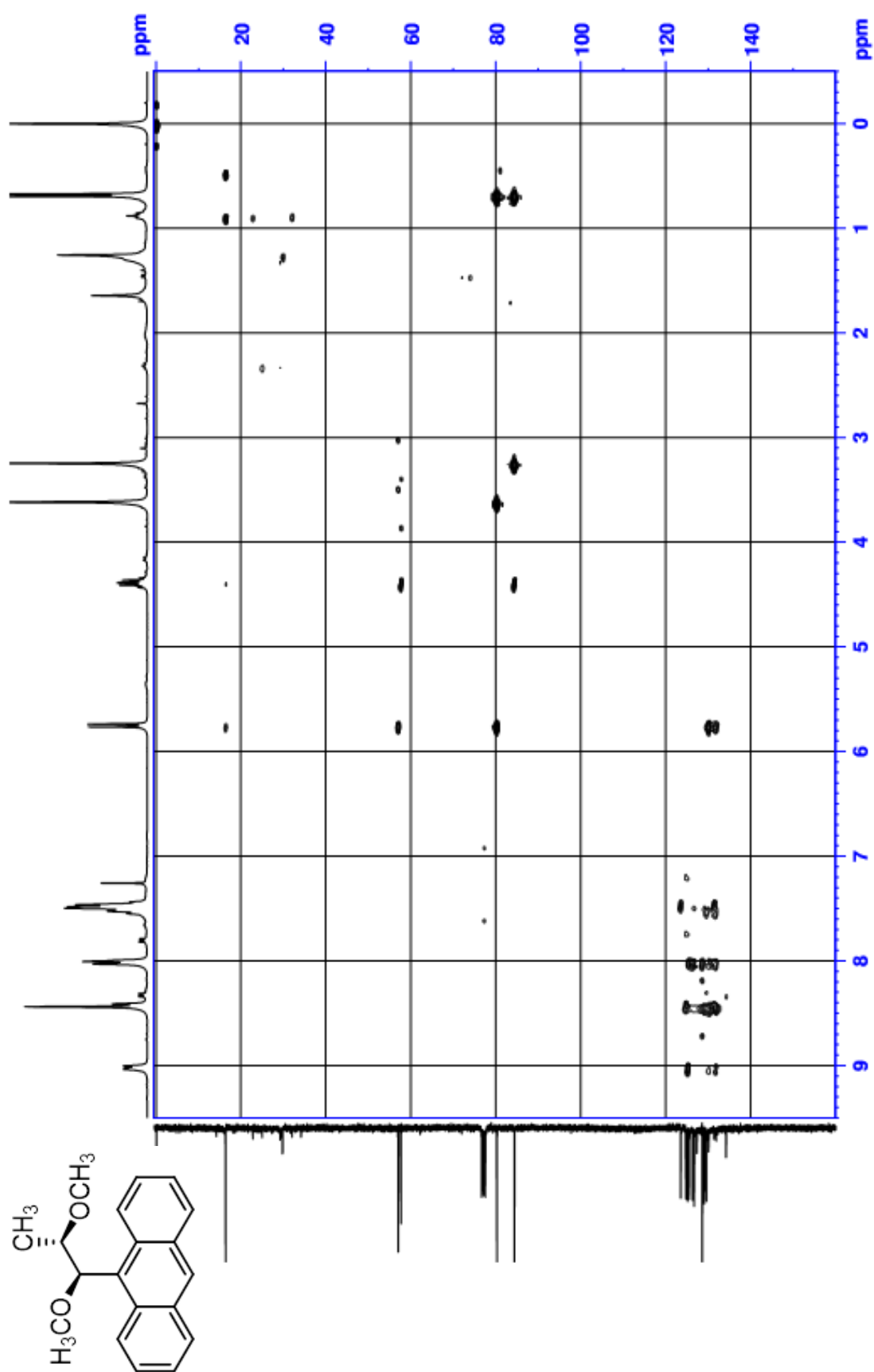




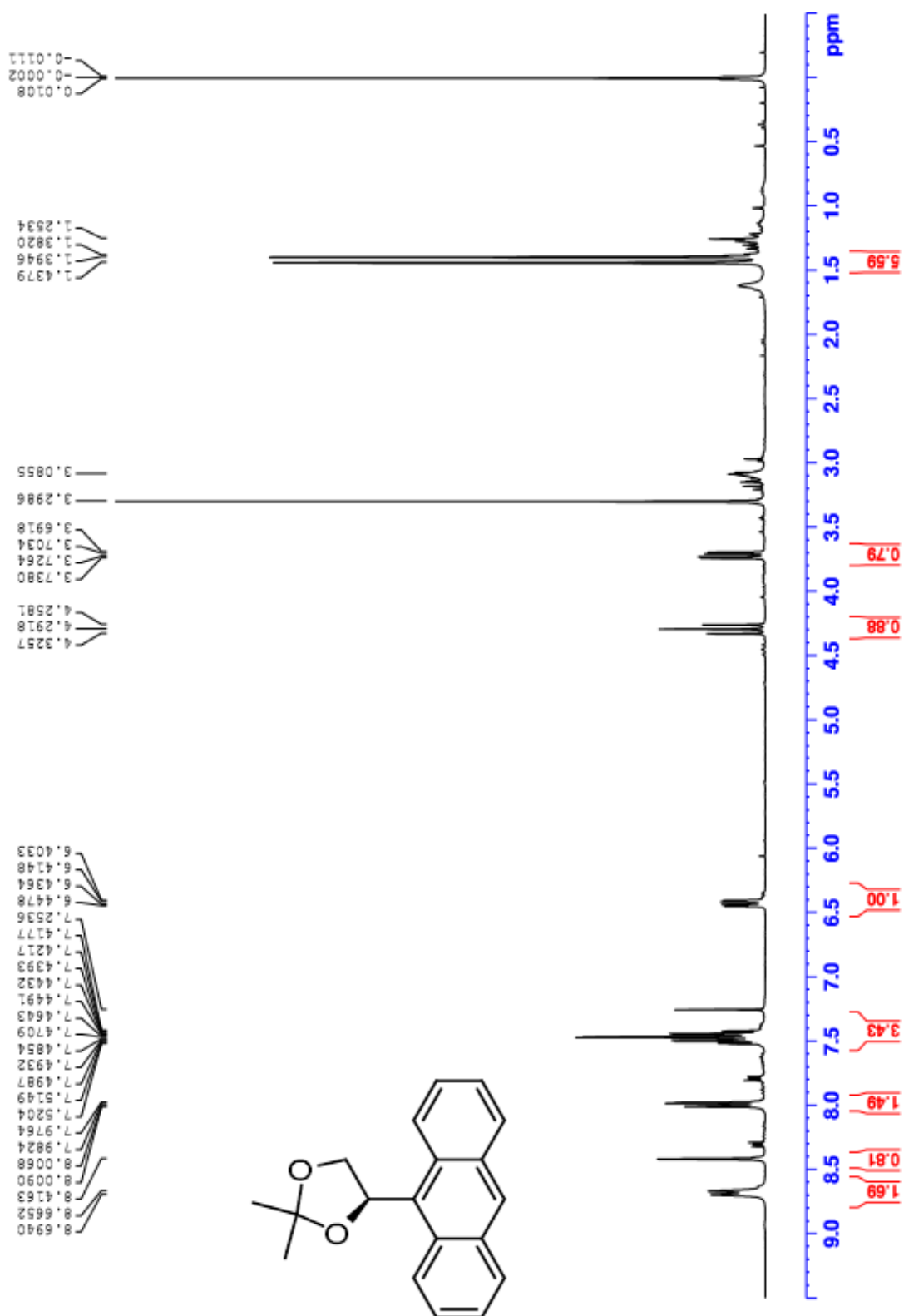


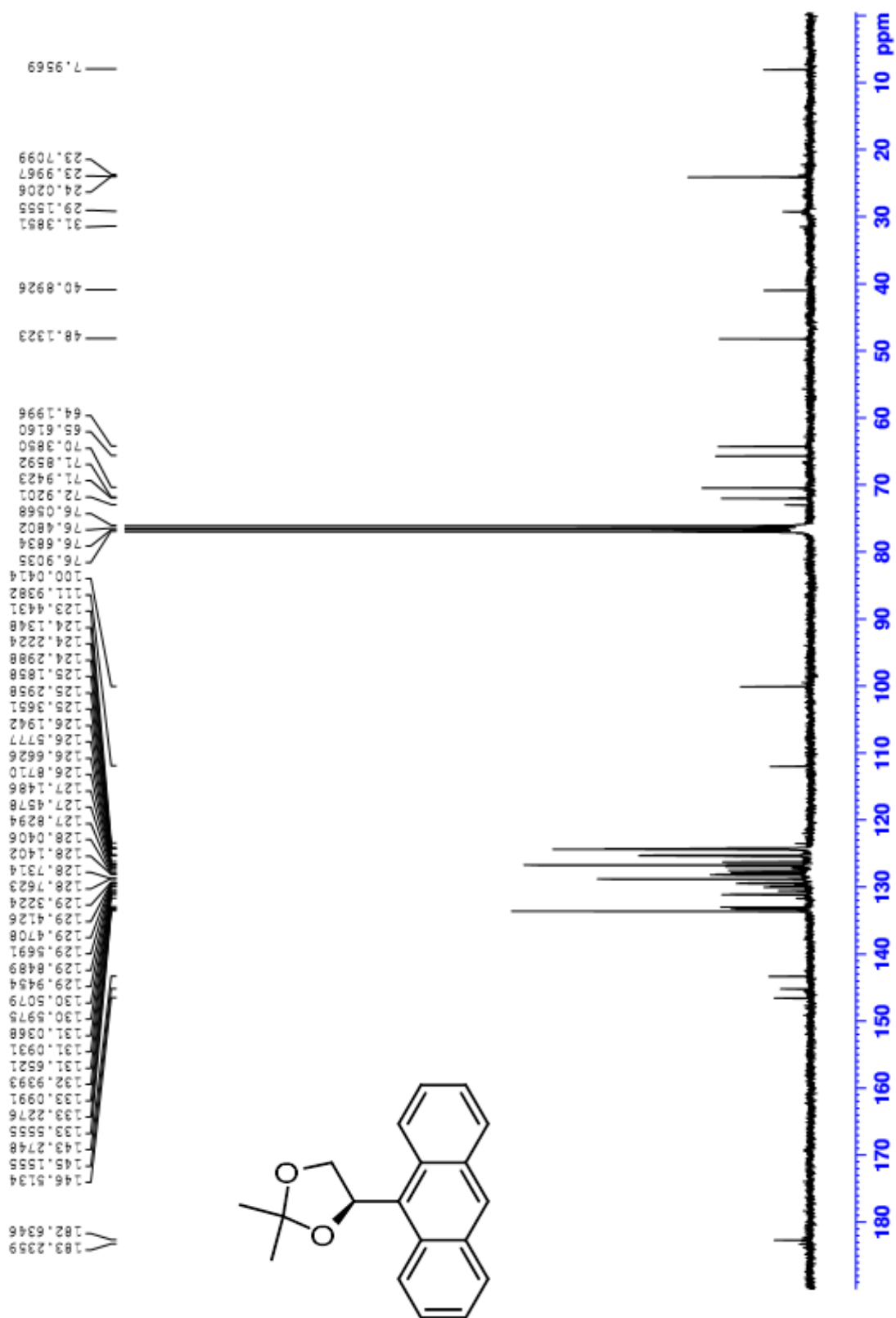


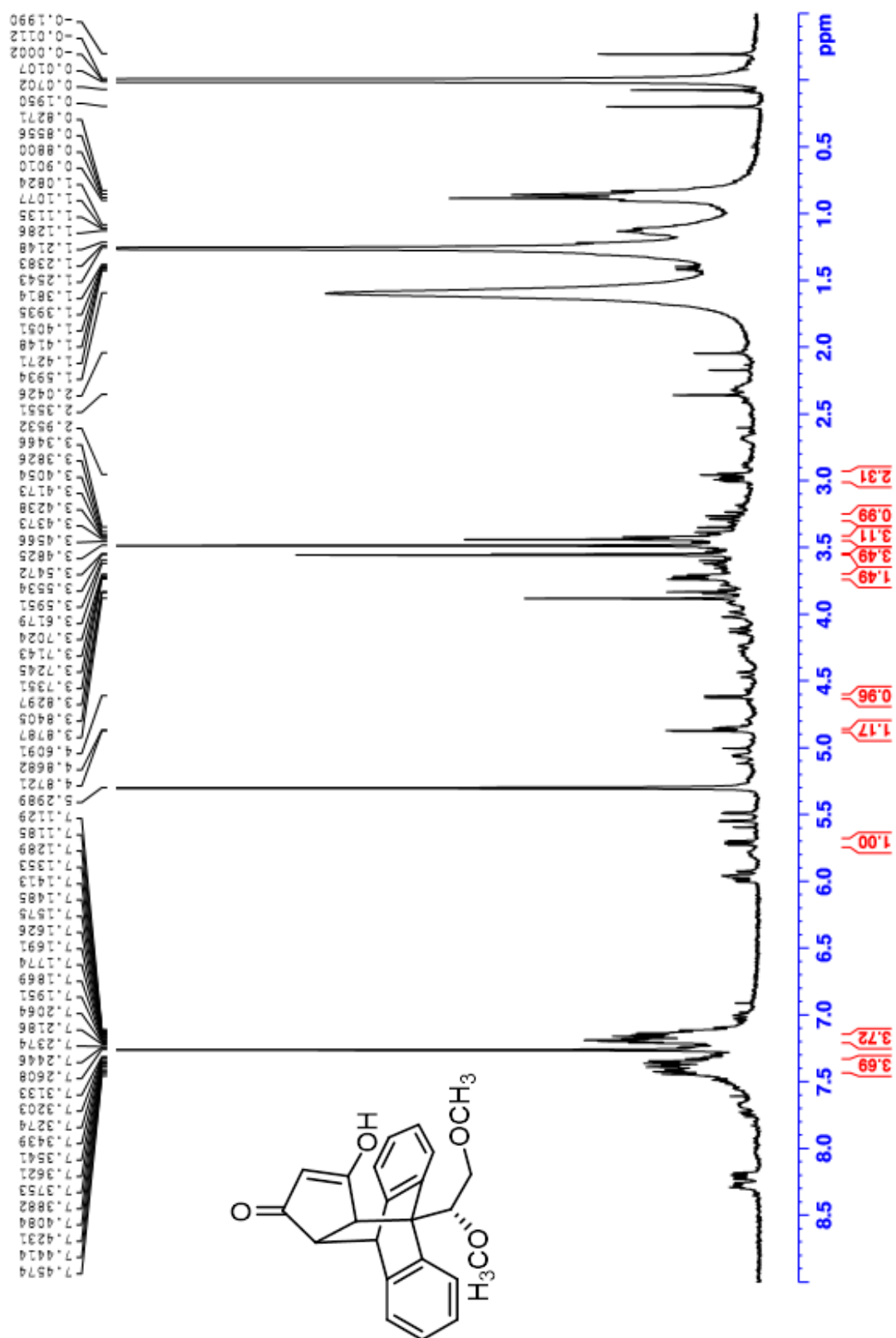


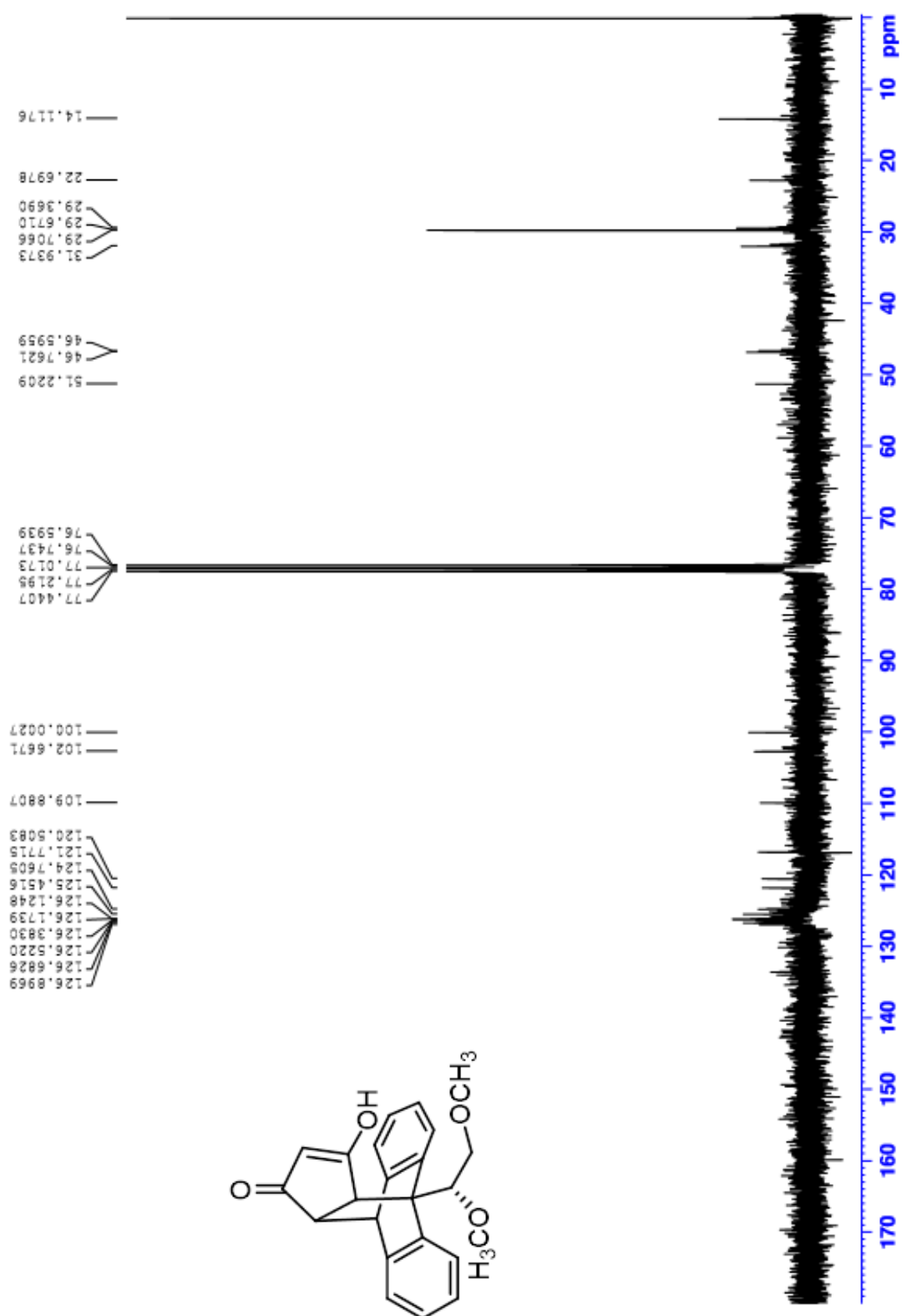


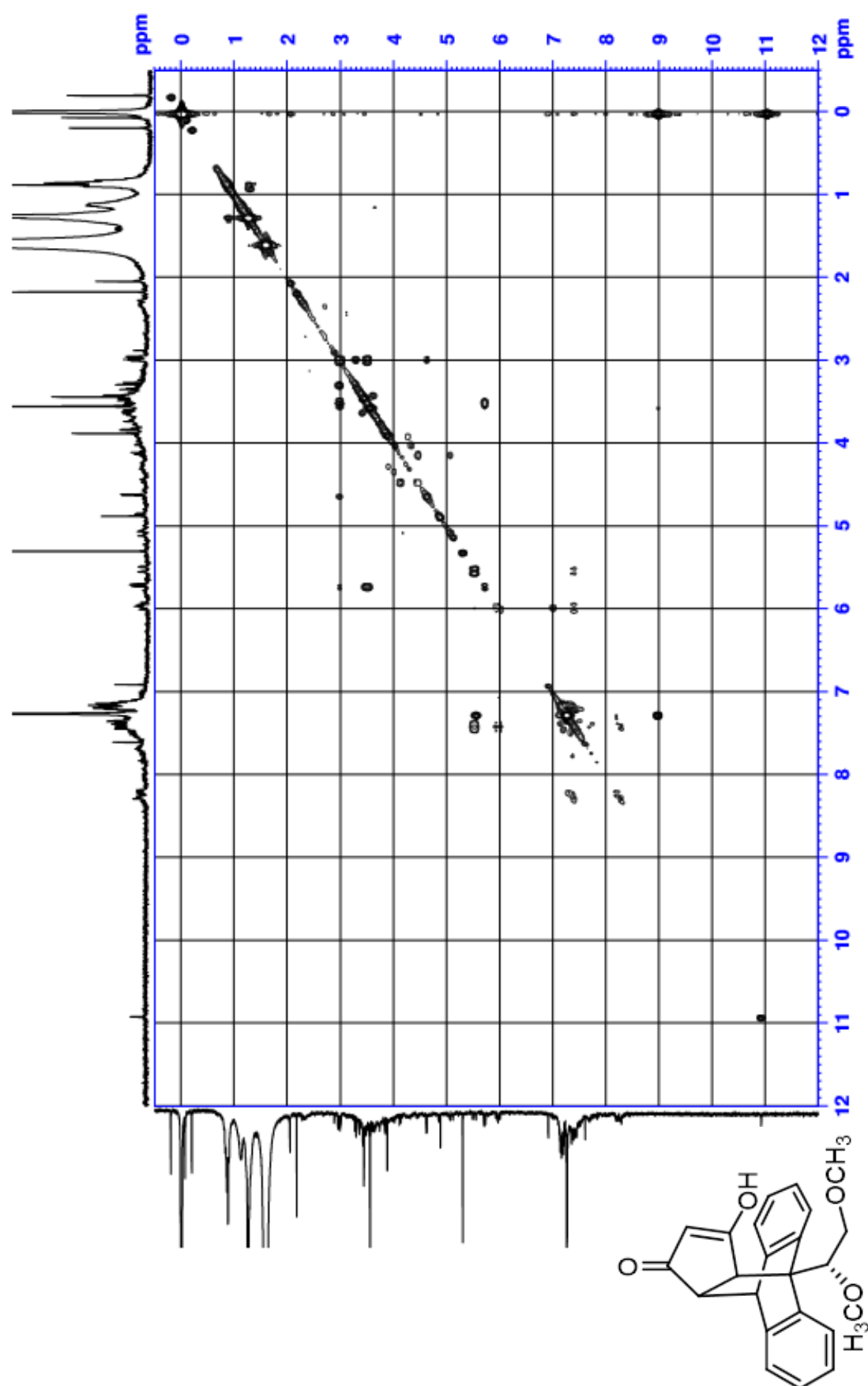


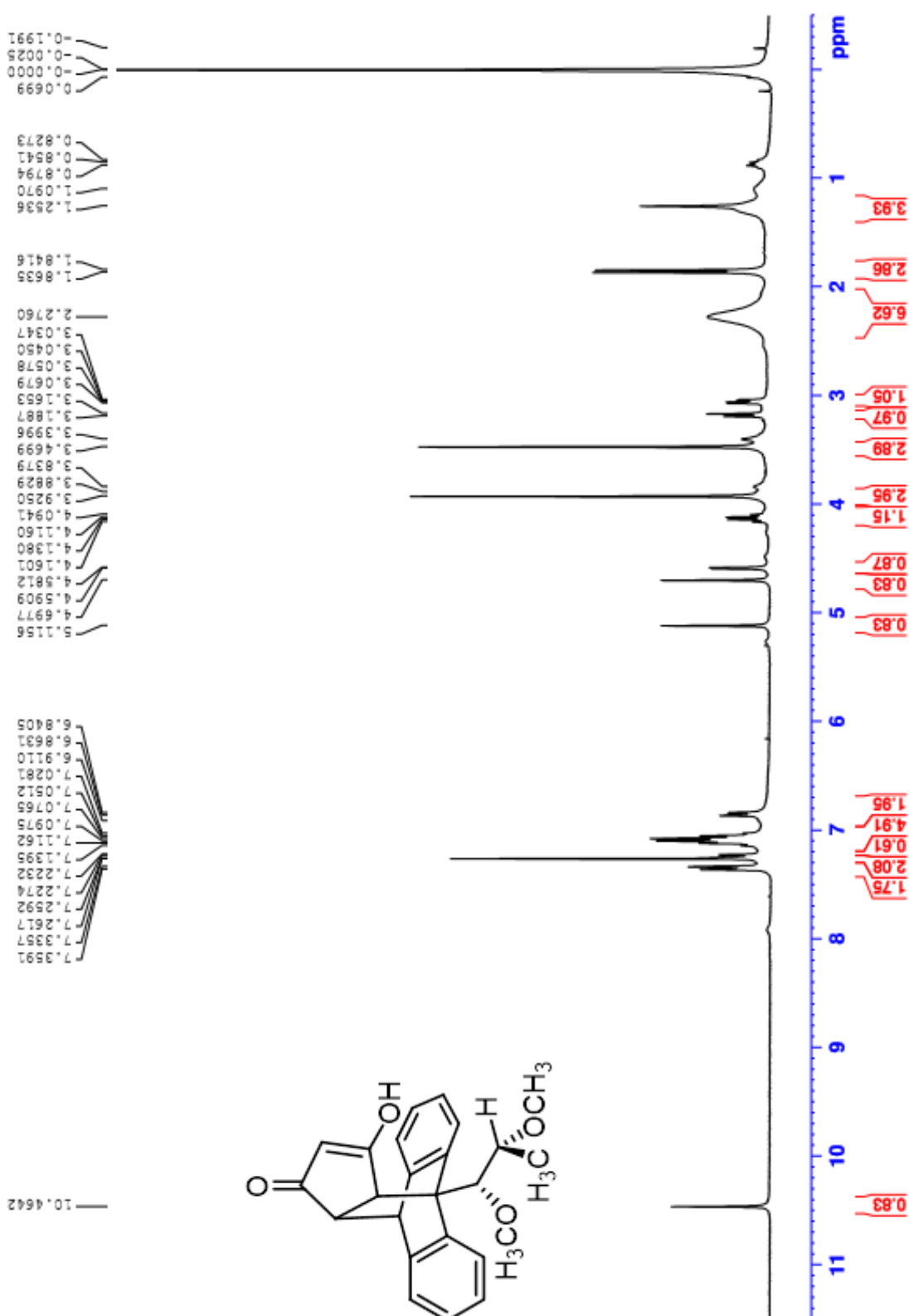


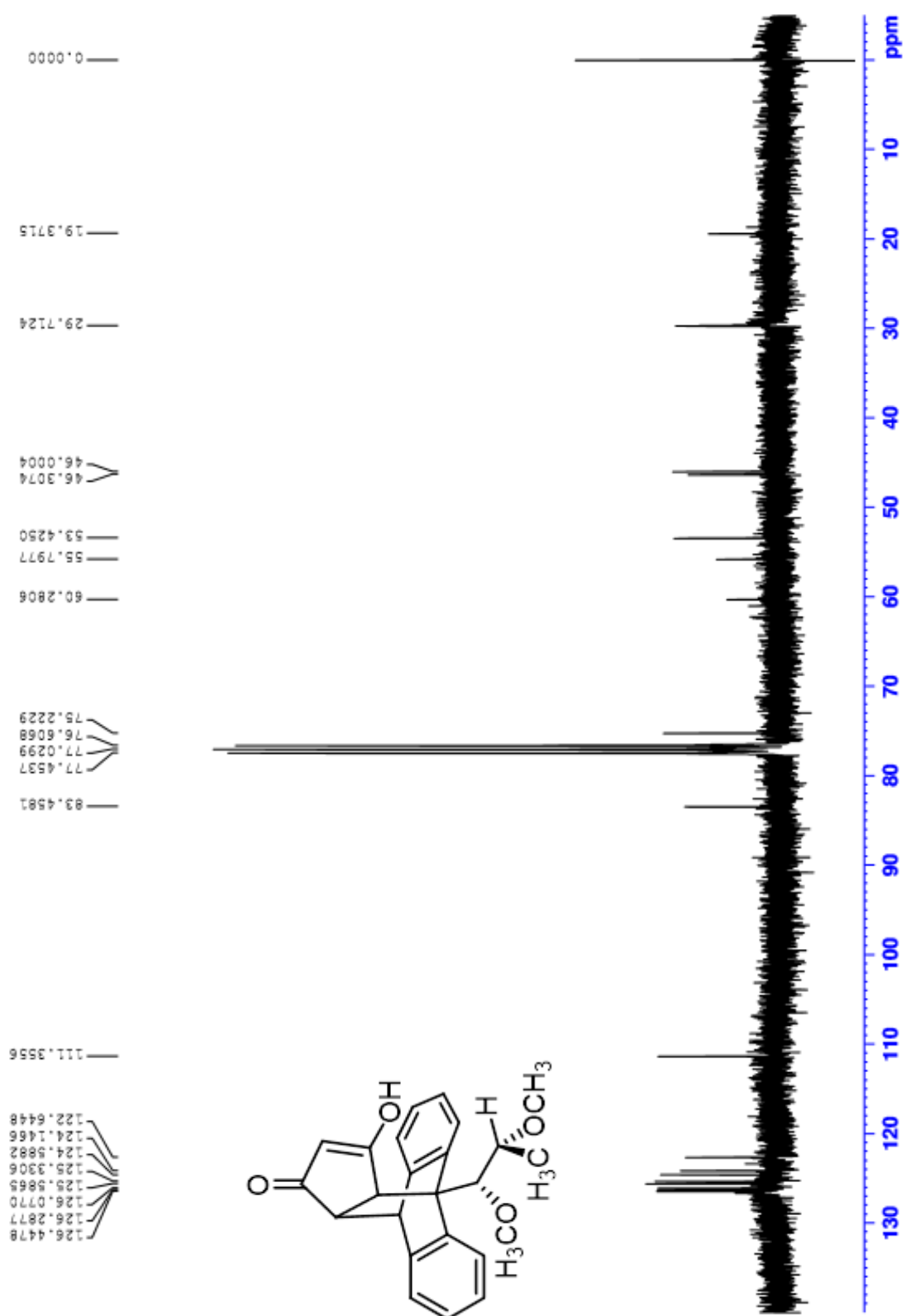


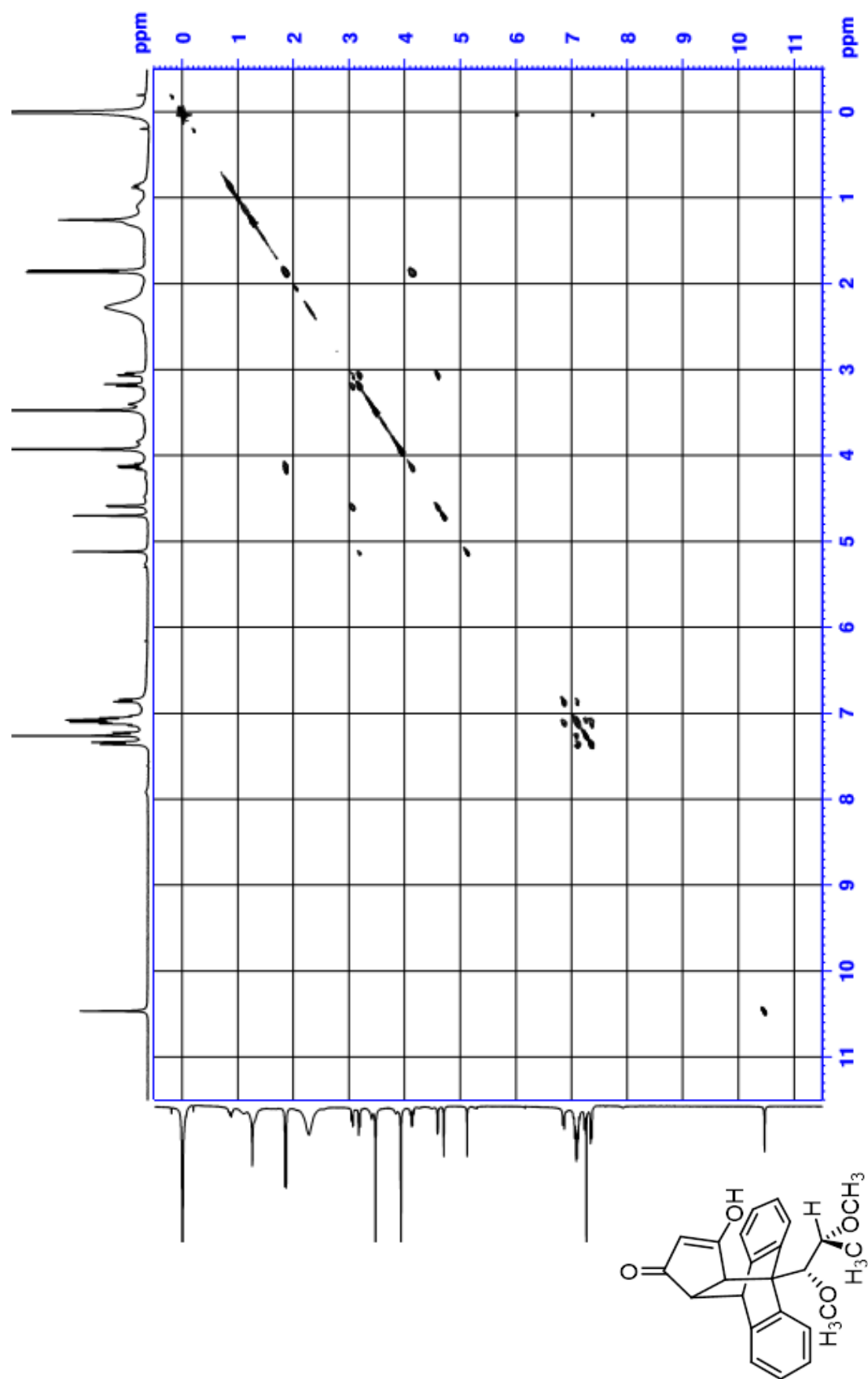




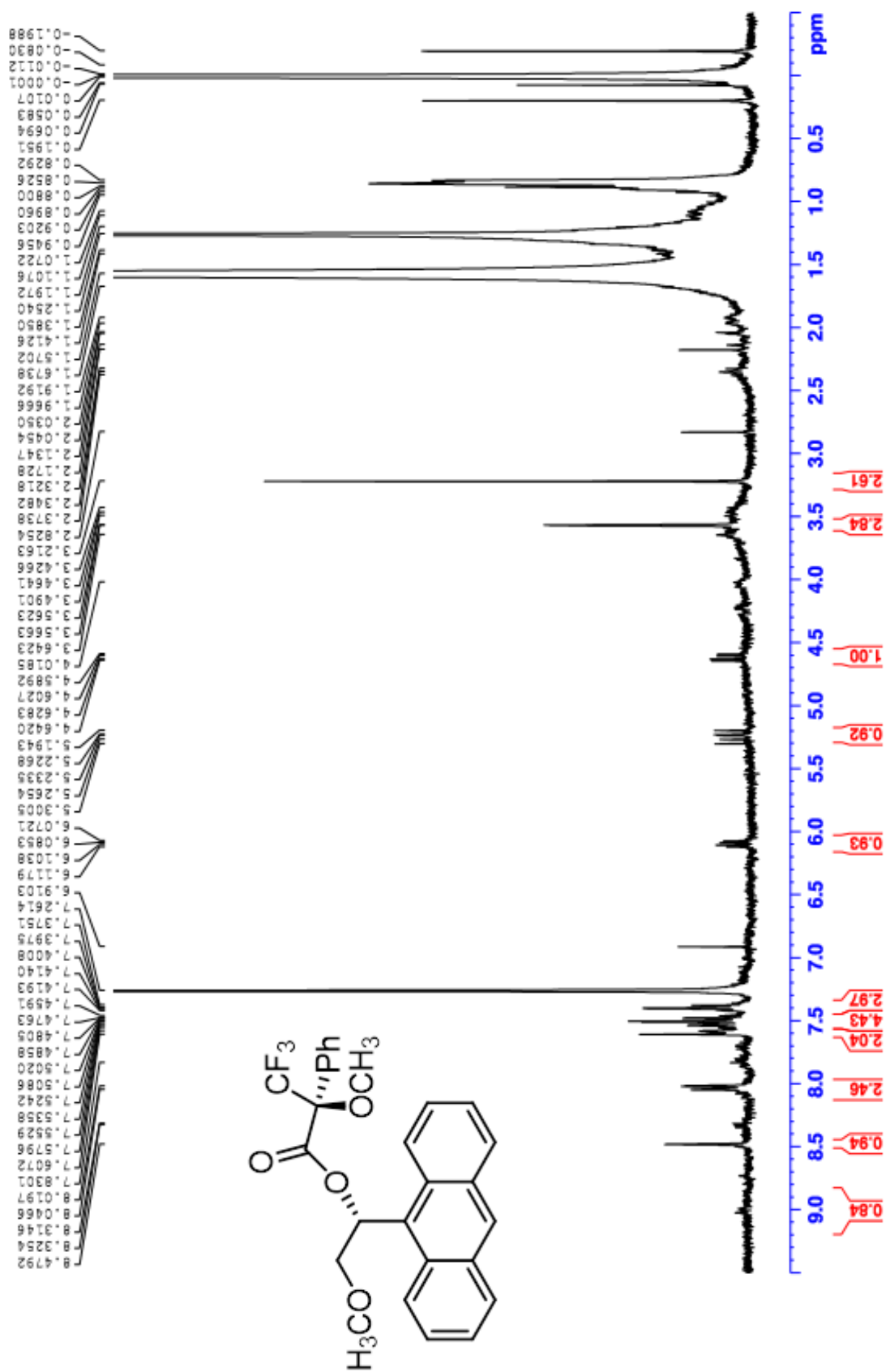












## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ยลดา เจริญสุข
วัน เดือน ปี เกิด	4 มกราคม 2535
สถานที่เกิด	อ.เมือง จ.สุพรรณบุรี
วุฒิการศึกษา	ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ที่อยู่ปัจจุบัน	615 หมู่ 2 ต.สามชุก อ.สามชุก จ.สุพรรณบุรี 72130

